

GMP-Regularien

Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

- ▶ ZLG Aide-Mémoire 07122901
(inkl. englischer Fachübersetzung)



Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)



Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

die Validierung von Prozessen ist eine elementare Forderung in der pharmazeutischen Industrie. Es gilt den Nachweis zu erbringen, dass ein Prozess die gestellten Anforderungen erfüllt. Wie aber sieht es mit konkreten Vorgaben aus, die bei der Umsetzung in die Praxis helfen?

Das weitsichtige Aide-Mémoire der ZLG zur modernen Prozessvalidierung ist ein bestens strukturierter Wegweiser. Als richtungsweisendes Dokument für die pharmazeutische Industrie, wird es aus unserer Sicht auch international Beachtung finden. Damit Sie das Dokument auch im globalen Kontext nutzen können, war es uns ein Anliegen, eine fundierte Übersetzung für alle GMP-Schaffenden bereitzustellen. Mit diesem Gedanken waren wir nicht alleine. In Zusammenarbeit mit Concept Heidelberg entstand eine englische Übersetzung in direkter Übereinstimmung mit der englischen Terminologie des Annex 15. Wir freuen uns, Ihnen mit diesem handlichen Band eine zweisprachige, praxisorientierte Anleitung zur Prozessvalidierung an die Hand geben zu können, die auch moderne Konzepte mit einschließt.

Gerne möchten wir uns an dieser Stelle für die hervorragende und konstruktive Zusammenarbeit bei Concept Heidelberg bedanken. Wir sind uns sicher, dass Sie als Leserinnen und Leser, in hohem Maße davon profitieren können.

Ihre Redaktion des GMP-Verlags

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1
Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)	3
Inhaltsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	6
1 Vorwort	7
2. Inspektion der Prozessvalidierung	8
2.1 Einführung	8
2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung	11
2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung	21
2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	24
2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	27
2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle	54
3 Formular 071229_F01_01 Begriffsdefinitionen und Abkürzungen	74
Stichwortverzeichnis	84

Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Aide-Mémoire 07122901: Inspection of Process Validation

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

Der englische Text ist eine verlagsinterne Übersetzung aus dem deutschen Original. Die Übersetzung wurde sorgfältig erstellt und mehrfach geprüft. Juristisch rechtsgültig ist jedoch nur das deutsche Original. Ansprüche aus Fehlern in der englischen Übersetzung können daher nicht geltend gemacht werden.

Anmerkung der Redaktion:

Da dieses Aide-Mémoire aus unserer Sicht ein sehr informatives und wichtiges Dokument für die pharmazeutische Industrie ist, haben wir es für Sie ins Englische übersetzt.

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Prozessvalidierung	
Querverweise	AiM 071211; AiM 071218	
erstellt	EFG 10	
fachlich geprüft	Bernd Bödecker	12.07.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.09.2017
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	07.09.2017
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM	20.09.2017
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT	13.09.2017
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Scope	Inspectorate	
Key Words	Process Validation	
Cross-References	AiM 071211; AiM 071218	
Drafted	EFG 10	
Professional Review	Bernd Bödecker	12 July 2017
Formal Review	Dr. Katrin Reder-Christ	26 Sep. 2017
Decided	Human Medicines Branch Dr. Annett Zielosko, Chairperson AG AATB	07 Sep. 2017
	Veterinary Medicines Branch Dr. Jürgen Sommerhäuser Chairperson AG TAM	20 Sep. 2017
	Veterinary Vaccinations Branch Dr. Birgit Straubinger Chairperson AG TT	13 Sep. 2017
Effective on		
	Valid from	

Contents

1	Preface	7
2	Inspection of Process Validations	8
2.1	Introduction	8
2.2	Process Development as the Basis for Process Validation	11
2.2.1	Overview	11
2.2.2	Two Different Development Approaches	17
2.3	Acceptable Process Validation Approaches	21
2.3.1	Overview	21
2.3.2	Traditional Validation	22
2.3.3	Continuous Process Verification	22
2.3.4	Hybrid Approach	24
2.4	Marketing Authorisation and GMP Requirements for Process Validation	24
2.5	GMP Requirements for Process Validation	27
2.5.1	Quality Handbook and Process Validation	27
2.5.2	Standard Operating Procedures for Process Validation	28
2.5.3	Process Validations as Part of the Validation Master Plan	29
2.5.4	Scope of Process Validations	30
2.5.5	Responsibility of Personnel for Process Validations	31
2.5.6	Organisational Procedure and Documentation of Process Validations	32
2.5.7	Prerequisites for Conducting Process Validations	33
2.5.8	Risk Assessments for Defining the Validation Scope	34
2.5.9	Approaches for and Planning of Initial Process Validations	41
2.5.10	Execution of Process Validations	48
2.5.11	Validation Report and Release of Processes for Routine Production	48
2.5.12	Release of Validation Batches for Marketing	50
2.5.13	Ongoing Process Verification	51
2.5.14	Validations Following Process Changes and Technology Transfers	53
2.6	Side note: QbD-Based Process Controls	54
2.6.1	Design Space	55
2.6.2	Process Analytical Technology (PAT)	57
2.6.3	Statistical Process Control (SPC)	59
2.6.4	Real Time Release Testing (RTRT)	59
3	Forms	74

Table of Figures

Figure 1: → Lifecycle of processes	10
Figure 2: Process model for manufacture of a medicinal product	12
Figure 3: Critical vs non-critical quality attributes	13
Figure 4: Critical vs non-critical process parameters (simplified)	15
Figure 5: → Design Space of a spray granulation	57
Figure 6: Average control chart	60
Figure 7: Trend	67
Figure 8: Pattern	67
Figure 9: Run	67

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	7
2	Inspektion der Prozessvalidierung	8
2.1	Einführung	8
2.2	Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung	11
2.2.1	Übersicht	11
2.2.2	Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung	17
2.3	Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung	21
2.3.1	Übersicht	21
2.3.2	Traditionelle Validierung	22
2.3.3	Kontinuierliche Prozessverifikation	22
2.3.4	Hybridansatz	24
2.4	Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	24
2.5	GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	27
2.5.1	Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung	27
2.5.2	Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung	28
2.5.3	Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan	29
2.5.4	Anwendungsbereich der Prozessvalidierung	30
2.5.5	Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung	31
2.5.6	Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung	32
2.5.7	Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung	33
2.5.8	Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfangs	34
2.5.9	Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen	41
2.5.10	Durchführung von Prozessvalidierungen	48
2.5.11	Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung	48
2.5.12	Freigabe von Validierungsschritten zum Inverkehrbringen	50
2.5.13	Fortgesetzte Prozessverifikation (‘ongoing process verification’)	51
2.5.14	Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers	53
2.6	Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle	54
2.6.1	‘Design Space’	55
2.6.2	Prozessanalytische Technologie (PAT)	57
2.6.3	Statistische Prozesslenkung (SPC)	59
2.6.4	‘Realtime Release Testing’ (RTRT)	68
3	Formulare	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: → Lebenszyklus von Prozessen	10
Abbildung 2: Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung	12
Abbildung 3: kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute	13
Abbildung 4: kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht)	14
Abbildung 5: → ‘Design Space’ einer Sprühgranulation	56
Abbildung 6: Mittelwert-Regelkarte	60
Abbildung 7: Trend	67
Abbildung 8: Pattern	67
Abbildung 9: Run	67

1 Preface

The Aide-Mémoire at hand describes the expectations placed on the → *validation* of pharmaceutical manufacturing processes by GMP inspectors since the revision of the EU GMP Guideline Annex 15 became effective in 2015.

In this document the manner in which the general principles of → *validation* and → *quality risk management* are to be applied to → *process validation*. These principles are described in the superior Aide-Mémoires and should also be considered in relation to → *process validation*:

- AIM 071211 Qualification and Validation – Basic Principles
- AIM 071218 Inspection of Quality Risk Management Systems

The expectations outlined in this Aide-Mémoire regarding → *process validation* are also applicable for

- The manufacturing of **investigational medicinal products**, so far as they do not exceed the special regulations for this segment of medicinal products. For further requirements regarding investigational medicinal products, consult AiM 071209.
- For **active substance manufacturing** for cases which are not covered by the rules presented in Part II of the EU GMP Guidelines.

Many of the technical terms used in this Aide-Mémoire are defined in a glossary (071229_F01¹). The terms used in this document which are defined in the glossary are indicated with an arrow preceding the term (→').

Comments are expressly requested and can be sent to the ZLG at any time: zlg@zlg.nrw.de

1 Vorwort

Das vorliegende Aide-Mémoire beschreibt die Erwartungen, die mit Inkrafttreten der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden seitens der GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die → *Validierung* von pharmazeutischen Herstellprozessen gestellt werden sollten.

In dem Dokument wird ausgeführt, wie die allgemeinen Prinzipien der → *Validierung* und des → *Qualitätsrisikomanagements* auf die → *Prozessvalidierung* angewandt werden sollen. Diese Prinzipien sind in übergeordneten Aide-Mémoires beschrieben und sollen auch bei der → *Prozessvalidierung* beachtet werden:

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

Die in diesem Aide-Mémoire skizzierten Erwartungen zur → *Prozessvalidierung* gelten auch

- für die Herstellung von **klinischen Prüfpräparaten**, soweit sie nicht über die speziellen Regelungen für diese Präparatengruppe hinausreichen. Für weitere Anforderungen für klinische Prüfpräparate wird auf das AiM 071209 verwiesen.
- für die **Wirkstoffherstellung**, soweit sie nicht über die Vorgaben des Teil II des EU GMP-Leitfadens hinausreichen.

Viele in diesem Aide-Mémoire verwendete Fachbegriffe sind in einem Glossar erläutert (071229_F01²). Die im Text verwendeten Begriffe, für die es im Glossar eine Erläuterung gibt, sind mit einem vorgestellten Pfeilzeichen (→') kenntlich gemacht.

Anmerkungen sind jederzeit erwünscht und sollten an die ZLG übersandt werden:
zlg@zlg.nrw.de

2. Inspection of Process Validation

2.1 Introduction

With the revision of the submission guideline of the EMA regarding → *process validation*³ and the revision of Annex 15 to the EU GMP Guidelines⁴ in 2015, the topic of → *process validation* was put on new regulatory footing in the EU.

The fundamental purpose of the → *validation* of manufacturing processes, i.e. the documented evidence that the process, when operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes, is not affected by the revisions.

As part of the more in-depth observations during a GMP inspection it is advisable to be aware of why the documentation of this evidence is necessary:

- Essentially, it is founded upon the understanding that every (!) manufacturing process and as a consequence the quality of the product made by it is subject to unavoidable variations.
- Yet in most cases, it is still not possible, or in many cases necessary, to inspect every dosage unit during quality control of all of its quality attributes with non-destructive testing and be sure it meets all the tolerances given in the product specification.
- By the means of → *process validation*, evidence is provided via the controls performed during batch manufacturing – most often on random samples⁷ – that the → *process performance* and the resulting product quality are consistently acceptable and that a → *state of control* is reached.
- The purpose of → *process validation* is to show that all critical quality attributes of the medicinal product and all critical process parameters are consistently met.⁹

2. Inspektion der Prozessvalidierung

2.1 Einführung

Mit der Revision 2014 der Zulassungsrichtlinie der EMA zur → *Prozessvalidierung*⁵ und der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden⁶ wurde die → *Prozessvalidierung* in der EU auf eine neue regulatorische Grundlage gestellt.

Der grundsätzliche Zweck der → *Validierung* von Herstellprozessen – die dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt – ist dabei unverändert geblieben.

Für die weitere Betrachtung in einer GMP-Inspektion ist es zweckmäßig, sich bewusst zu machen, warum diese Beweisführung erforderlich ist:

- Im Wesentlichen ist sie darin begründet, dass einerseits jeder (!) Herstellungsprozess und damit auch die Qualität der durch ihn erzeugten Arzneimittel gewissen unvermeidlichen Schwankungen unterliegt.
- Andererseits ist es weiterhin meist nicht möglich und vielfach auch nicht erforderlich, im Rahmen der Qualitätskontrolle jede einzelne hergestellte Dosis zerstörungsfrei auf alle ihre Qualitätsmerkmale hin zu überprüfen, ob die gemäß Produktspezifikation zulässigen Toleranzen eingehalten werden.
- Mit der → *Prozessvalidierung* wird der Nachweis erbracht, dass die im Zuge einer Chargenherstellung durchgeföhrten – in der Regel stichprobenartigen – Kontrollen⁸ Gewissheit darüber geben, dass die → *Prozessleistung* und die erzeugte Produktqualität durchweg akzeptabel sind und ein ‚Zustand der Beherrschung‘ (→ ‚*state of control*‘) des Prozesses erreichbar ist.
- Es ist im Rahmen der → *Prozessvalidierung* zu zeigen, dass alle als kritisch angesehenen Qualitätsattribute des Arzneimittels und alle kritischen Parameter des Herstellprozesses beständig eingehalten werden.¹⁰

The new marketing authorisation and GMP requirements for → *process validation* essentially entail the following **changes**:

1. Significance is given to the practical experience showing that the ability to validate a manufacturing process is determined in large part on the quality of the so-called → *process design* and the → *control strategy* for trending routine production.

Both in the applicable marketing authorisation regulations and the EU GMP Annex 15 it is defined that → *process validation* begins with the robust **development** of the medicinal product [itself not covered by the GMP regulations] and the processes utilized for its production and testing.

(see further details in Section 2.2)

2. → *Process validation* is no longer considered a singular event performed before the start of a new or modified manufacturing process, but rather a *continual* task to be performed throughout the entire → *lifecycle* of the process.

Consistent with this, the concept of the periodic re-validation¹¹ of the process has been replaced by the so-called (→ 'ongoing process verification', OPV).

The aim of OPV – the evidence that the manufacturing process is maintained in a → *state of control* over its complete → *lifecycle*¹² – requires that statistical tools be used to support the conclusions regarding control of the process and product quality with the established manufacturing process, where applicable.¹³

(see further details regarding OPV in Section 2.5.13)

With the innovation according to point 1 and 2 the so called → *lifecycle model* of → *validation* is also extended to → *process validation*.

In contrast to the interpretation in the USA¹⁷, in the EU no sharp boundary is drawn between the phases of → *validation* (e.g.: Phase I = development of the → *process design*; Phase II = initial → *process validation*; Phase III = continued process verification; decommissioning of the process).

Die neuen Zulassungs- und GMP-Anforderungen an die → *Prozessvalidierung* bringen im Wesentlichen folgende **Änderungen** mit sich:

1. Es wird der Erfahrung Rechnung getragen, dass die Validierbarkeit eines Herstellprozesses wesentlich durch die Güte des sogenannten → *Prozessdesigns* und der den Routineprozess begleitenden → *Kontrollstrategie* bestimmt wird.

Sowohl in den einschlägigen Zulassungsrichtlinien als auch im EU GMP Anhang 15 wird festgehalten, dass die → *Prozessvalidierung* bereits mit der [selbst nicht den GMP-Regulierungen unterliegenden] **Entwicklung** des Arzneimittels und des Verfahrens zu seiner Herstellung und Prüfung beginnt. (weitere Details siehe Abschnitt 2.2)

2. → *Prozessvalidierung* wird auch sonst nicht mehr als einmaliger Vorgang vor Aufnahme eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses, sondern als *fortwährende* Aufgabe verstanden, die während des gesamten → *Lebenszyklus* des Prozesses wahrgenommen ist.

Entsprechend ist anstelle der periodischen Revivalidierung¹⁴ des Prozesses eine sog. 'fortgesetzte Prozessverifikation' (→ 'ongoing process verification', OPV) getreten.

Das Ziel der OPV – der Nachweis, dass sich der Herstellungsprozess über den gesamten → *Lebenszyklus* im Zustand der Beherrschung (→ 'State of control') befindet¹⁵ – bedingt, dass statistische Werkzeuge zur Untermauerung von Schlussfolgerungen zur Prozess- und Qualitätsfähigkeit des Herstellverfahrens genutzt werden sollten, wo dies angebracht ist.¹⁶

(weitere Details zur OPV siehe Abschnitt 2.5.13)

Mit den Neuerungen nach 1. und 2. wird das sog. → *Lebenszyklusmodell* der → *Validierung* auch auf die → *Prozessvalidierung* ausgedehnt.

Anders als in den USA¹⁸ wird in der EU keine scharfe Abgrenzung der Phasen einer → *Validierung* (etwa: Phase I = Entwicklung des → *Prozessdesigns*; Phase II = initiale → *Prozessvalidierung*; Phase III = fortgesetzte Prozessverifikation; Stilllegung des Prozesses) vorgenommen.

As a result, the term → *process validation* stands for both the overarching entirety of all validation activities during the → *lifecycle* but also in the traditional sense for the testing of the process done at commercial scale in the phase immediately before the introduction of commercial production of a new or modified manufacturing process and the subsequent 'release' of the process for commercial production.

The → *lifecycle* of a manufacturing process can be displayed as follows:

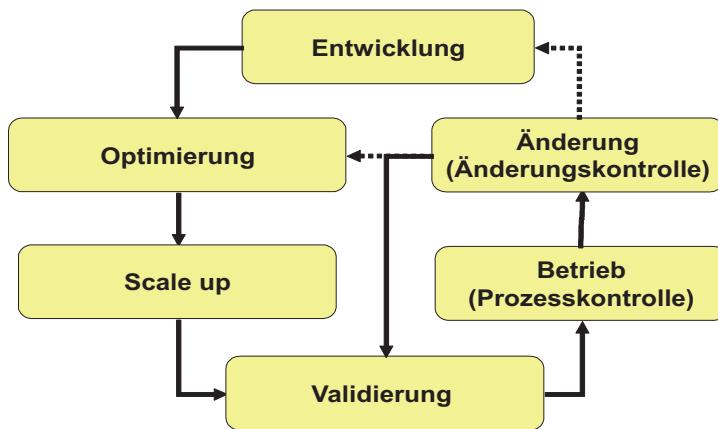


Abbildung 1 → Lebenszyklus von Prozessen

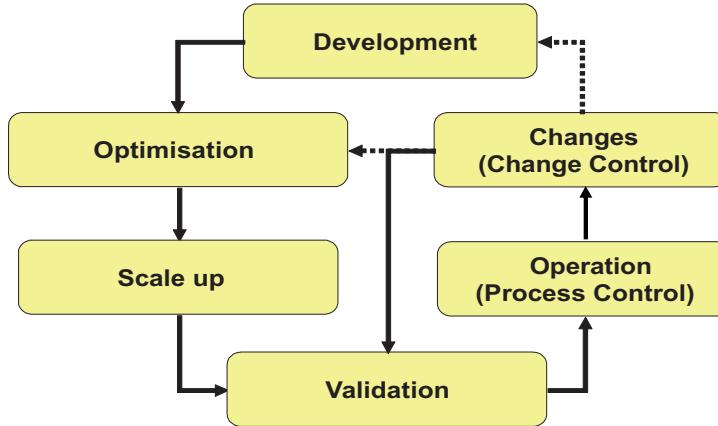


Figure 1 → Lifecycle of processes

In der Folge kann der Begriff → 'Prozessvalidierung' sowohl übergeordnet zur Bezeichnung der Gesamtheit aller Validierungsaktivitäten während des → *Lebenszyklus* als auch im hergebrachten Sinne für die Phase verwendet werden, in der unmittelbar vor Einführung eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses Überprüfungen im Produktionsmaßstab erfolgen und daraufhin der Prozess für die kommerzielle Nutzung 'freigegeben' wird.

Der → *Lebenszyklus* von Herstellungsprozessen kann wie folgt dargestellt werden:

3. Recognition is given to the technological advances in the fields of monitoring and controls of manufacturing processes¹⁹, and under certain conditions, a new form of → *process validation*, so-called → *continuous process verification* (CPV) is declared as acceptable.

As a result, there are now **three different approaches** to → *process validation* which are fundamentally permitted:

- the → *traditional approach* essentially as described in the 2001 version of the EU GMP Annex 15
- the continuous process verification approach
- a hybrid approach, comprising elements of the → *traditional* and the *CPV approach*

(see further details in Section 2.3)

4. More precise terms are given governing the conditions for the **release** of a batch of a medicinal product, even when the initial → *process validation* ('process performance qualification' in the sense of the FDA guidance) has not been concluded.

(see further details in Section 2.5.12)

The already existing obligation to determine the scope and extend of a → *process validation* based on a → *risk evaluation*²¹, has been more precisely described such that → *risk assessments* are necessary for **all** product lifecycle phases and that the principles of → *quality risk management* are to be upheld while performing these (see further details in Section 2.5.8).

2.2 Process Development as the Basis for Process Validation

2.2.1 Overview

A GMP compliant and successful → *process validation* is only possible when a 'robust'²³ pharmaceutical development of the medicinal product has been performed, regardless of which development methods are applied.

The meaning of the term 'robust' can be explained best using a process model of the manufacturing process:

3. Es wird dem technologischen Fortschritt bei der Steuerung und Überwachung von Herstellungsprozessen Rechnung getragen²⁰ und unter bestimmten Umständen eine neue Form der → *Prozessvalidierung*, die sog. 'kontinuierliche Prozessverifikation' (→ 'continuous process verification', CPV) für zulässig erklärt. In der Folge sind jetzt **drei verschiedene Herangehensweisen** an die → *Prozessvalidierung* grundsätzlich zulässig:

- der → traditionelle Ansatz wie er im Wesentlichen bereits in der Version 2001 des EU GMP Anhang 15 beschrieben war
- die kontinuierliche Prozessverifikation
- ein Hybridansatz, bestehend aus Elementen des → *traditionellen* und des *CPV-Ansatzes*

(weitere Details siehe Abschnitt 2.3)

4. Es wird präzisiert, unter welchen Voraussetzungen eine Arzneimittelcharge für den Verkehr **freigegeben** werden kann, auch wenn die initiale → *Prozessvalidierung* ('process performance qualification' im Sinne der FDA-Guidance) noch nicht abgeschlossen ist. (weitere Details siehe Abschnitt 2.5.12)

Die bisher schon bestehende Verpflichtung, Umfang und Tiefe einer → *Prozessvalidierung* auf Basis einer → *Risikobewertung* vorzunehmen²², wird dahingehend präzisiert, dass → *Risikobeurteilungen* in **allen** Phasen des Produktlebenszyklus erforderlich sind und dass bei ihrer Erstellung die Prinzipien des → *Qualitätsrisikomanagements* zu beachten sind. (weitere Details siehe Abschnitt 2.5.8)

2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung

2.2.1 Übersicht

Eine GMP-konforme und erfolgreiche → *Prozessvalidierung* ist nur möglich, wenn zuvor eine 'robuste'²⁴ pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels stattgefunden hat – unabhängig davon, welche Entwicklungsmethoden eingesetzt wurden.

Die Bedeutung von 'robust' lässt sich am einfachsten anhand eines Prozessmodells der Herstellung erläutern:

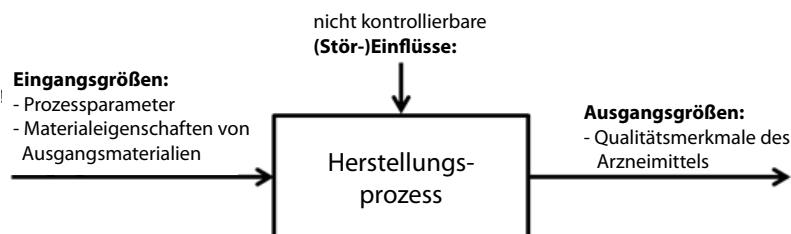


Abbildung 2 Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung

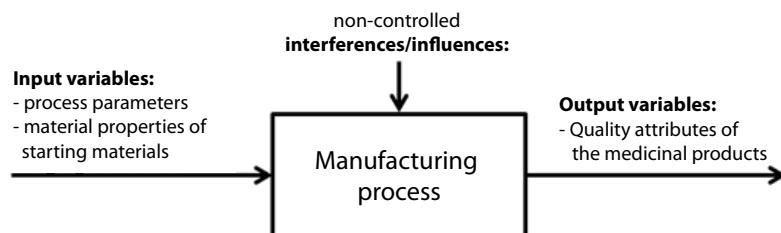


Figure 2 Process model for manufacture of a medicinal product

A manufacturing process can thus be judged to be robust if, in spite of variabilities in the input variables within the permitted ranges (process parameters, characteristics of the raw materials) and the unavoidable interferences, it is possible to yield the medicinal product dependably which exhibits the quality attributes (output variables) which also vary only within the predefined specification limits.

The first step in pharmaceutical development is thus to identify the so-called → *critical quality attributes* (CQA) of the medicinal product based on the → *quality target product profile* (QTPP) or other existing product knowledge. The CQAs form the basis for developing the formulation and process.

Ein Herstellungsprozess kann demnach als robust angesehen werden, wenn er im Rahmen als zulässig definierter Schwankungen der ‚Eingangsgrößen‘ (Prozessparameter, Eigenschaften eingesetzter Materialien) durchgeführt werden kann und trotz unvermeidlicher Störeinflüsse regelmäßig ein Arzneimittel hervorbringt, dessen Qualitätsmerkmale („Ausgangsgrößen“) ebenfalls nur im Rahmen vordefinierter Grenzen variieren.

Der erste Schritt einer pharmazeutischen Entwicklung ist daher, auf Basis eines sogenannten → „*Quality Target Product Profile*“ (QTPP) oder anderweitiger Vorkenntnisse die sogenannten → *kritischen Qualitätsattribute* („critical quality attributes“, CQAs) des Arzneimittels zu identifizieren, die den Ausgangspunkt für die Rezeptur- und Prozessentwicklung bilden.

→ *Critical quality attributes (CQAs)* are all characteristics of a medicinal product or raw materials and intermediate products which are to be maintained within certain limits or distribution ranges²⁵ to ensure the efficacy and safety including safe usage of the medicinal product. CQAs can reflect physical, chemical, biological and microbiological characteristics. The determination of their criticality is performed using → *risk assessments*. The influence of **variability** of this characteristic on the patient's health is evaluated (CQAs are not immediately related to the manufacturing process, rather they are primarily clinically defined parameters; CQAs are most frequently laid out in the product specifications at the conclusion of the medicinal product development).

The following greatly simplified graphic may serve to illustrate the relationship:

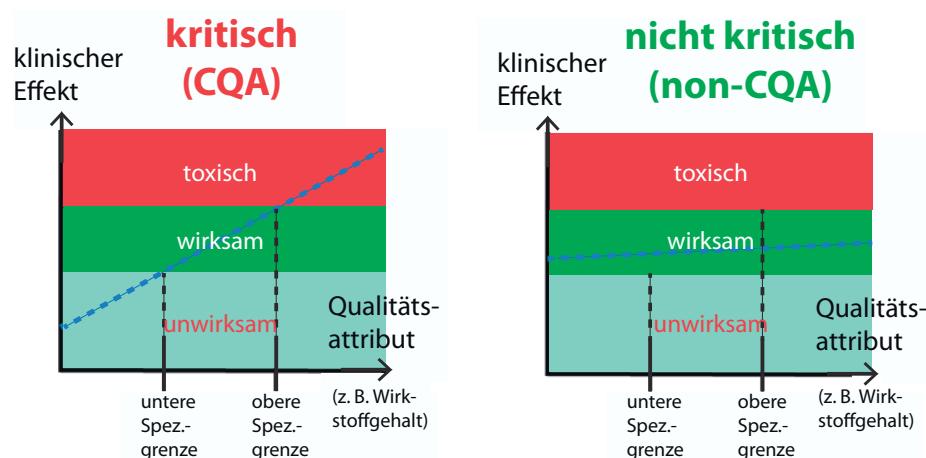


Abbildung 3 Kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute

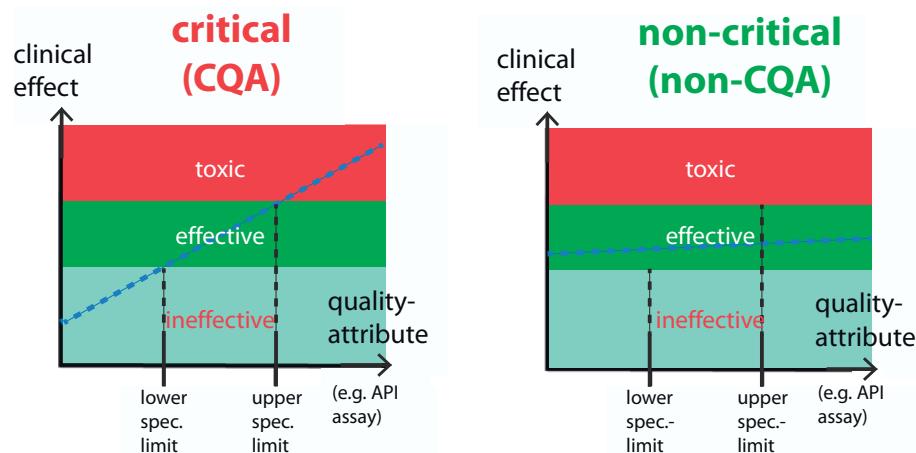


Figure 3 Critical vs non-critical quality attributes

→ *Kritische Qualitätsattribute (CQAs)* sind alle Eigenschaften des Arzneimittels und ggf. von Ausgangs- und Zwischenprodukten, die innerhalb bestimmter Grenzen oder Verteilungen²⁶ gehalten werden müssen, um Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich sicheren Gebrauch des Arzneimittels zu gewährleisten. Als CQAs kommen physikalische, chemische, biologische und mikrobiologische Eigenschaften in Betracht. Die Bestimmung ihrer Kritikalität erfolgt anhand von → *Risikobeurteilungen*. Dabei wird der mögliche Einfluss von **Streuungen** dieser Eigenschaften auf die Patientengesundheit untersucht (CQAs haben zunächst nichts mit dem Herstellprozess zu tun, sondern sind vor allem klinisch determinierte Parameter; CQAs finden meistens bei Abschluss der Arzneimittelentwicklung Eingang in Produktspezifikationen).

Folgende stark vereinfachende Abbildung mag den Zusammenhang illustrieren:

Based on the CQAs²⁷, the quantitative formulation of the medicinal product and the manufacturing process can then be developed (quality of the raw materials being used, manufacturing technology, equipment design, process steps, process parameter settings, and controls to perform).

With regard to the ability to validate the process, experimental trials play an essential role in the development and optimization of the process to determine

- if the intended parameter settings can be maintained reliably and
- which influence **variations** of the process parameters and the raw material properties have on the medicinal product's → *critical quality attributes*.

→ *Critical process parameters (CPPs)* and → *critical material attributes (CMAs)* represent in a sense these parameters for which variations can lead to changes in one or more CQAs of the medicinal product, which explains why these CPPs and CMAs must be controlled and monitored.

It follows that '**non-critical**' process parameters and material attributes are those for which their variability has **no** relevant influence on the CQAs of the finished drug product:

Auf Grundlage der CQAs werden dann²⁸ die quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels und der Herstellungsprozess entwickelt (Qualitäten der eingesetzten Ausgangsmaterialien, zu verwendende Herstellungstechnologie, Gerätedesigns, Prozessfolge, Einstellungen der Prozessparameter, durchzuführende Kontrollen).

Ein im Hinblick auf seine 'Validierbarkeit' wesentliches Element der Entwicklung und Optimierung des Prozesses sind Versuche zur Feststellung,

- ob die vorgesehenen Parametereinstellungen regelmäßig eingehalten werden können und
- welchen Einfluss **Variationen** der Prozessparameter und von Eigenschaften der eingesetzten Materialien auf die → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels haben.

→ *Kritische Prozessparameter* (,critical process parameters', CPPs) und → *kritische Materialeigenschaften* (,critical material attributes', CMAs) sind in diesem Sinne solche Parameter, deren Variation zu Änderungen bei einem oder mehreren CQAs des Arzneimittels führen, weshalb diese CPPs und CMAs gesteuert und überwacht werden müssen.

Nichtkritische Prozess- und Materialparameter sind demnach solche, deren Variation **keinen** relevanten Einfluss auf die CQAs des Fertigproduktes nehmen:

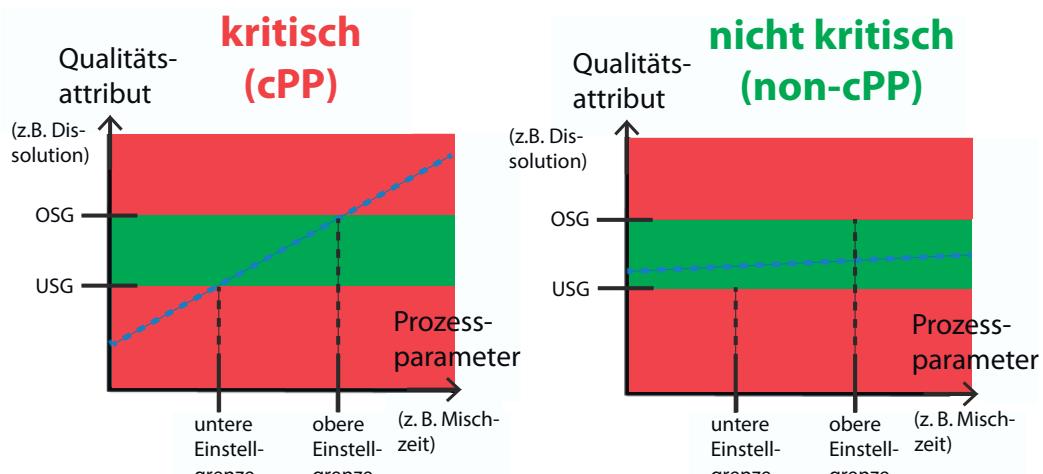


Abbildung 4 Kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht)

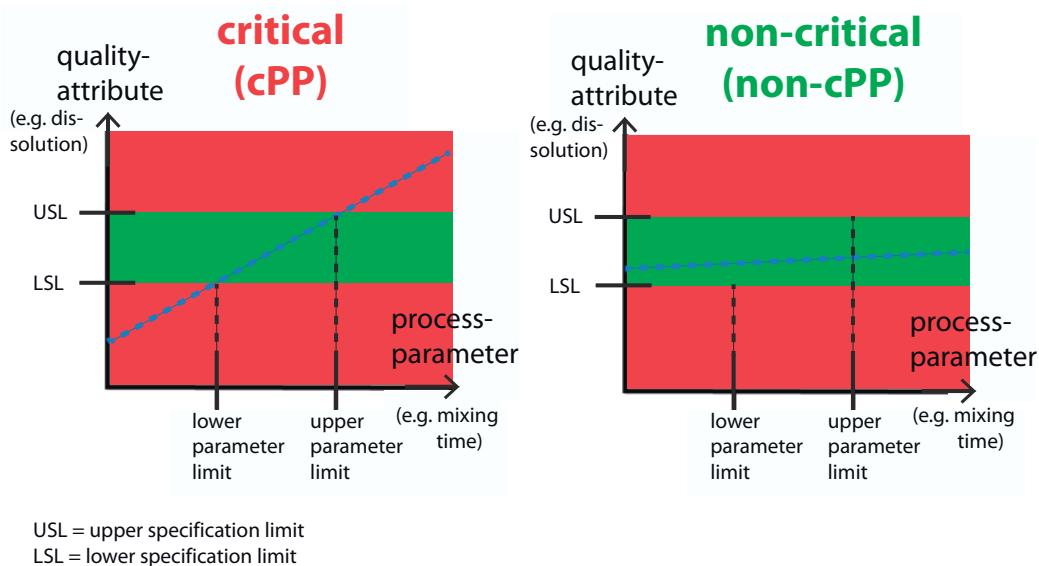


Figure 4 Critical vs non-critical process parameters (simplified)

The knowledge gained about the criticality of the quality attributes, process parameters and material attributes should be reflected during the design of the → *control strategy*²⁹, which is to be prepared for the control and monitoring of the manufacturing processes (specifications of raw materials and intermediates, type and frequency of in-process and material controls, interventions to control the manufacturing process, manufacturing specifications, permitted → *acceptance criteria* for all parameters tested etc.).

Die gewonnenen Erkenntnisse über die Kritikalität von Qualitätsattributen, Prozessparametern und Materialeigenschaften sollten sich insgesamt in dem Design der zu entwickelnden → *Kontrollstrategie* (,control strategy')³⁰ widerspiegeln, die zur Steuerung und Überwachung der Herstellung vorgesehen wird (Spezifikationen von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten, Art und Häufigkeit von Prozess- und Materialkontrollen, regulierende Eingriffe in den Herstellprozess, Fertigproduktepezifikationen, zulässige → *Akzeptanzkriterien* für alle geprüften Parameter, u. a.).

All the development tests performed in this framework are typically performed at **lab scale**, i.e. using batch sizes which are much smaller than the later commercial production sizes planned for manufacturing.

Alle in diesem Zusammenhang durchgeführten Entwicklungsversuche werden üblicherweise im sogenannten **Labormaßstab** vorgenommen, d. h. unter Verwendung von Chargengrößen, die oft weit geringer sind als der später für die kommerzielle Herstellung vorgesehene Chargengrößenbereich.

It is possible that the knowledge gained about the influences of process parameters and material properties and their impact on → *critical quality attributes* of the drug product are not transferable to the commercial scale production in the same manner.

Es ist möglich, dass im Labormaßstab gewonnene Erkenntnisse über den Einfluss von Prozessparametern und Materialeigenschaften auf die → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels nicht in gleicher Weise auf den industriellen Maßstab übertragbar sind.

The converse is also possible that risks develop at commercial scale which were not found at the lab scale.³¹

Umgekehrt ist es auch möglich, dass im Produktionsmaßstab Risiken für die Produktqualität entstehen, die im Labormaßstab nicht erkannt werden.³²

For this reason, another aspect covered during pharmaceutical development is the so-called **scale-up** procedure, i.e. investigations of the effect that changes in batch size have on the ability to uphold → *critical quality attributes*. It may be identified that process parameters behave in a scale-dependent or independent manner.

Accordingly, the process or material attribute specification limits may need to be adapted as a result of the knowledge gained during scale-up.

For this and for other³³ purposes so-called **pilot batches** are manufactured and tested (batch size at least 1/10 of the commercial batch size, for solid oral dosage forms at least 100,000 dosage units).

At this development stage → *process validations* are often conducted at the pilot scale.

Potentially it may be necessary to manufacture and test commercial scale trial batches as part of the **technology transfer** from development to the commercial production site prior to initiation of routine operation and to test also for further effects of scale.

When approaching the point of marketing authorisation and the first placing on the market, the development activities occur under increasingly stringent **GMP conditions** producing the corresponding documentation on the one hand and because the batches produced are often used in clinical studies, on the other hand, to ensure that the submitted registration documents for the manufacturing quality control and stability can be reproduced during commercial manufacturing.

The result of the development activities is the so-called → *process design*, comprising a defined commercial manufacturing process and a defined → *control strategy* for this process (including, for example the master batch record, in-process control standards, specifications and the appropriate test methods).

All the knowledge gained during development, optimisation, scale-up and transfer of the manufacturing process should be reflected in the design.

Aus diesen Gründen ist ein weiterer Gegenstand der pharmazeutischen Entwicklung das sogenannte **„Scale-up“**, d. h. die Untersuchung des Effektes von Chargenvergrößerungen auf die Einhaltung der → *kritischen Qualitätsattribute*. Prozessparameter können sich dabei als skalen-abhängig oder -unabhängig erweisen. Ggf. sind Anpassungen von Prozess- oder Materialparametergrenzen an die beim „Scale-up“ gewonnenen Erkenntnisse erforderlich.

Zu diesem und anderen³⁴ Zwecken werden sogenannte **Pilotchargen** hergestellt und geprüft (Chargengröße mindestens 1/10 der kommerziellen Chargengröße, bei festen Darreichungsformen mindestens 100.000 Einzeldosen).

Vielfach werden auf dieser Entwicklungsstufe bereits → *Prozessvalidierungen* des Pilotmaßstabes durchgeführt.

Unter Umständen ist es dann noch erforderlich, im Rahmen des **Technologietransfers** von der Entwicklung in den Produktionsbetrieb vor Aufnahme der Routineherstellung Versuchschargen im kommerziellen Maßstab herzustellen und zu untersuchen, auch im Hinblick auf weitere Skaleneffekte.

Mit zunehmender Nähe zur Zulassung und zum ersten Inverkehrbringen erfolgen die Entwicklungsaktivitäten zusehends unter **GMP-Bedingungen** mit entsprechender Dokumentation, zum Einen, weil die hergestellten Chargen häufig auch in klinischen Studien zur Anwendung kommen, zum Anderen, um sicherzustellen, dass die zur Zulassung eingereichten Vorgaben zur Herstellung, Produktqualität und -stabilität später in der kommerziellen Herstellung reproduziert werden können.

Das Ergebnis der Entwicklungstätigkeit ist das sogenannte → *Prozessdesign*, bestehend aus einem definierten kommerziellen Herstellungsprozess und einer definierten → *Kontrollstrategie* für diesen Prozess (zusammengesetzt aus z. B. Master Batch Record, Inprozesskontrollvorschriften, Spezifikationen und zugehörige Prüfverschriften).

In dieses Design sollten alle während Entwicklung, Optimierung, „Scale-up“ und Transfer des Herstellprozesses gewonnenen Erkenntnisse Eingang gefunden haben.

The knowledge included in the → *process design* should be made available to the production site to enable a well-founded → *validation* of the manufacturing process.

Checking the appropriateness of the original → *process design* and the → *control strategy* is the responsibility of the competent authority. Since the process design and control strategy may be changed over the product lifecycle, for which notification of or approval by the competent authorities are not always mandatory the appropriateness of changes made may also be subject to GMP investigation.

2.2.2 Two Different Development Approaches

From the competent authority standpoint, two different approaches to pharmaceutical drug development are accepted³⁵:

- the **minimal** (or empirical) development approach and
- the **enhanced** (or → *quality by design/QbD*) approach

Depending on the approach selected, different impacts may result for the → *process validation*; the fundamental of these should be known to the GMP inspector.

The primary differences between the two development approaches are:

- The type of development method applied,
- The extent of knowledge and understanding gained during development concerning the relationship between → *critical quality attributes* and the processes and material properties which influence them,
- The design of the → *control strategy* = the type of instruments employed to ensure → *process performance* and product quality.

The minimal approach to development is generally acceptable to obtain the authorisation to produce a medicinal product, for which the manufacturing process is validated according to traditional standards.

Das dokumentierte Wissen um das → *Prozessdesign* sollte im Herstellungsbetrieb zur Verfügung stehen, um eine fundierte → *Validierung* des Herstellprozesses zu ermöglichen.

Die Prüfung der Eignung des ursprünglichen → *Prozessdesigns* und der → *Kontrollstrategie* fällt in die Zuständigkeit der Zulassungsbehörde. Da Prozessdesign und Kontrollstrategie im Laufe des Produktlebenszyklus Änderungen erfahren können, die nicht in jedem Fall gegenüber der Zulassungsbehörde anzeigen- oder erlaubnispflichtig sind, kann die Eignung vorgenommener Modifikationen auch Gegenstand von GMP-Inspektionen werden.

2.2.2 Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung

Zulassungsseitig werden zwei unterschiedliche Arten der pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln akzeptiert³⁶:

- der ‚**minimale**‘ (oder ‚empirische‘) Entwicklungsansatz und
- der ‚**erweiterte**‘ (oder → ‚*Quality by Design*‘-/ *QbD*-) Ansatz

Je nachdem, welche Herangehensweise gewählt wird, ergeben sich unterschiedliche Auswirkungen auf die → *Prozessvalidierung*; sie sollten deshalb der GMP-Inspektorin/dem GMP-Inspektor in den Grundzügen bekannt sein.

Die Unterschiede der beiden Entwicklungsansätze beziehen sich im Wesentlichen auf:

- die Art der verwendeten Entwicklungsmethoden
- das Ausmaß an Verständnis und Wissen, das durch die Entwicklung über den Zusammenhang zwischen → *kritischen Qualitätsattributen* und den sie beeinflussenden Prozess- und Materialparametern gewonnen wird
- das Design der → *Kontrollstrategie* = die Art der Instrumente, die zur Sicherstellung der → *Prozessleistung* und der Produktqualität eingesetzt werden

Der ‚**minimale**‘ Entwicklungsansatz ist grundsätzlich ausreichend, um eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erlangen, dessen Herstellungsprozess auf traditionelle Weise validiert wird.

The more complex → *quality by design* approach is optional and offers several facilitations for reduction of effort:

- Replacement of traditional → *process validation* with → *continuous process verification* (CPV).
The application of CPV leads to detailed understanding of batch manufacturing and enables capabilities for process improvement as well as the release of batches for placing on the market after completion of the initial → *process validation*
- Reduction of the scope of release testing on the final product based on the use of → *real time release testing* (RTRT; see Section 2.6.4)
- After receiving the marketing authorisation, a more flexible handling of planned changes is justified (risk based agency approval, partial waiver of approval requirement); which eases the path toward continual improvements, innovation or also the transfer of manufacturing to other sites.

The differences in the two development approaches are discussed below.

2.2.2.1 *Minimal Development Approach*

The expectation is that at least the following aspects concerning development are addressed in the registration data package³⁷:

- Definition of a → *quality target product profile* (QTPP)
- Identification of potential → *critical quality attributes* (CQAs) for the medicinal product, the API, the excipients, etc.
- Justification for the selected formulation, packaging configuration, manufacturing process and the → *control strategy* (including target and range values or control ranges for regulating the process parameters).

The developmental methods used (simple experiments, “one factor at a time” variation, non-statistically based experimental designs, etc.) only permit one to make **limited** conclusions about which process parameters and material attributes are critical for the manufacturing process.

Der aufwändiger → *Quality by Design*-Ansatz ist optional und eröffnet verschiedene Erleichterungen:

- Ersatz der traditionellen → *Prozessvalidierung* durch kontinuierliche Prozessverifikation (→ *continuous process verification*, CPV). Der Einsatz von CPV führt zu einer detaillierteren Kenntnis über eine Chargenherstellung und erleichtert damit kontinuierliche Prozessverbesserungen sowie die Freigabe von Chargen zum Inverkehrbringen vor Abschluss der initialen → *Prozessvalidierung*
- Reduktion des Umfanges von Freigabeuntersuchungen am Endprodukt durch den Einsatz von → *Realtime Release Testing*’ (RTRT; siehe Abschnitt 2.6.4)
- nach Erteilung der Zulassung flexiblerer Umgang mit beabsichtigten Änderungen (risikobasierte behördliche Genehmigung, teilweise Entfall der Genehmigungspflicht); dadurch Erleichterung von kontinuierlichen Verbesserungen, Innovationen oder auch von Transfers der Herstellung zu anderen Produktionsstätten.

Die Unterschiede der beiden Entwicklungsansätze werden im Folgenden kurz beleuchtet.

2.2.2.1 *Minimaler Entwicklungsansatz*

Es wird erwartet, dass zumindest folgende Aspekte in der Zulassungsdokumentation zur Entwicklung³⁸ adressiert werden:

- Definition eines → *Quality Target Product Profile* (QTPP)
- Identifizierung potenziell → *kritischer Qualitätsattribute* (CQAs) des Arzneimittels, des Wirkstoffes, der Hilfsstoffe usw.
- Begründung der gewählten Zusammensetzung, der Verpackung, des Herstellverfahrens und der → *Kontrollstrategie* (einschließlich der Sollwerte oder Einstell-/Regelbereiche für die Prozessparameter)

Die verwendeten Entwicklungsmethoden (einfache Versuche, „Ein-Faktor-zur-Zeit“-Variationen, nicht statistisch begründete Versuchsdesigns, u. a.) erlauben in der Regel nur **begrenzte** Schlüsse darauf, welches die kritischen Prozessparameter und Materialattribute des Herstellprozesses sind.

As a consequence, it is not possible to derive the so-called → *design space* from the developmental data (see details in the next section).

2.2.2.2 ,Enhanced' (QbD) Development Approach

In contrast to the minimal approach, the → *quality by design* approach leads to a deeper understanding between the → *critical quality attributes* of the medicinal product and the influence of manufacturing parameters on these CQAs.

Ideally, when performing QbD development, the following knowledge can be gained:

- Which process parameters and material attributes of the raw materials and intermediates are **critical** and which are not
- Which **interactions** may exist between process parameters which can influence the ability to uphold the medicinal product CQAs
- Which **functional** (that most often means mathematically representable) relations exist between the medicinal product's CQAs and the → *critical process parameters* and material properties
- The measurement of which process parameters or material properties can serve as a substitute for certain drug CQA (that means the measurement of these properties makes the analysis of that CQA no longer necessary, since the value of the CQA can be estimated with sufficient accuracy).

The essential methods for determining the functional interactions (not described further here) include:

- Statistical planning of experiments (design of experiments, DoE) and
- → *quality risk management* (QRM) for development

On the basis of a deeper process understanding – both with respect to the assurance of product quality as well as economic and logistical aspects – possibilities for the regulation and control of the manufacturing process can result:

In der Folge lässt sich aus den so gewonnenen Entwicklungsdaten auch kein sog. → ,*Design Space*' ableiten (Erläuterung siehe nächster Absatz).

2.2.2.2 ,Erweiterter' (QbD-) Entwicklungsansatz

Im Gegensatz zum ,minimalen' Ansatz führt der → ,*Quality-by-Design*'-Ansatz zu einem vertieften Verständnis über den Zusammenhang zwischen → *kritischen Qualitätsattributen* des Arzneimittels und dem Einfluss der Herstellungsparameter auf diese CQAs.

Idealerweise werden bei einer QbD-Entwicklung folgende Erkenntnisse gewonnen:

- welche Prozessparameter und Materialattribute von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten **kritisch** sind und welche nicht
- welche **Wechselwirkungen** zwischen Herstellungsparametern im Hinblick auf die Einhaltung der CQAs des Arzneimittels bestehen
- welche **funktionalen** (das heißt meistens: mathematisch darstellbaren) Beziehungen zwischen den CQAs des Arzneimittels und den → *kritischen Prozessparametern* und Materialeigenschaften bestehen
- welche Prozessparameter und Materialeigenschaften von Ausgangs- und Zwischenprodukten als Ersatz für bestimmte CQAs des Arzneimittels dienen können (d. h. deren Messung eine Überprüfung der CQAs entbehrlich macht, weil der Wert des CQAs aus dieser Messung mit hinreichender Genauigkeit geschätzt werden kann)

Die wesentlichen (hier nicht weiter erläuterten) Methoden, die zur Ermittlung dieser funktionellen Zusammenhänge eingesetzt werden, sind:

- statistische Versuchsplanung (,*Design of Experiments*', DoE) und
- → *Qualitätsrisikomanagement* (QRM) in der Entwicklung

Auf der Basis eines vertieften Prozessverständnisses ergeben sich verschiedene – sowohl im Hinblick auf die Sicherstellung der Produktqualität als auch ökonomisch/logistisch interessante – Möglichkeiten für die Steuerung und Kontrolle des Herstellprozesses:

- Definition of a so-called → *design space*, within which process changes are possible which do not need approval from the regulatory authorities
- Use of → *process analytical technology* (PAT) for the analysis and control of processes via in-line or on-line real time measurements of critical quality or process performance or material attributes
- Use of → *statistical process control* (SPC) to reduce the variability of the process with statistical methods
- Use of → *real time release testing* (RTRT), i.e. the reliance on process data instead of subsequent quality controls for the assessment and assurance of the quality of intermediate or finished goods.

The use of control instruments provides the opportunity to implement → *continuous manufacturing* (which is adaptable to demand) instead of a classic batch-wise production scheme.

The result of following QbD development philosophy is a **risk based and scientifically justified** → *control strategy*.

The elements of the → *control strategy* given above may in part be comprised of complex mathematic and statistical models and methods. Responsibility for determining their fitness for use initially lies in the realm of the competent authority.

In contrast with traditional control and monitoring instruments, which are fixed in their characteristics after their introduction and which may only be modified via a change control process, in this case the subject of the matter is a so-called **'learning' (adaptive) system**, which leads to modifications, for example of the → *acceptance criteria* based on the data which are obtained during routine manufacturing.

Securing the functionality and validity of these instruments over the → *lifecycle* of the impacted manufacturing process requires special quality assurance measures which are subject to agency GMP supervision.

- Definition eines sog. → 'Design Space', innerhalb dessen Prozessänderungen möglich sind, die keine Genehmigung durch die Zulassungsbehörde erfordern
- Einsatz von → *prozessanalytischer Technologie* (PAT) zur Analyse und Steuerung des Prozesses durch zeitnahe Messung von kritischen Qualitäts-, Prozessleistungs- und Materialattributen
- Einsatz von → *statistischer Prozesslenkung* ('statistical process control', SPC), um mittels statistischer Verfahren die Streuung des Prozesses zu verringern
- Einsatz von → *'Realtime Release Testing'* (RTRT), d. h. der Verwendung von Prozessdaten anstelle von nachträglichen Qualitätskontrollen zur Bewertung und Sicherstellung der Qualität von Zwischen- oder Fertigprodukten

Mit Einsatz dieser Steuerungs- und Kontrollinstrumente ergibt sich auch eher die Möglichkeit einer (an den Bedarf anpassbaren) → *kontinuierlichen Herstellung* anstelle der klassischen charakteristischen Produktion.

Das Ergebnis einer QbD-Entwicklung ist eine **riskobasierte und wissenschaftlich begründete** → *Kontrollstrategie*.

Die oben genannten Elemente dieser → *Kontrollstrategie* verwenden teilweise komplexe mathematische und statistische Modelle und Methoden. Deren Eignung zu überprüfen, fällt zunächst grundsätzlich in die Zuständigkeit der Zulassungsbehörde.

Anders als traditionelle Steuerungs- und Überwachungsinstrumente, die nach ihrer Einführung fixiert sind und nur mittels Änderungskontrollverfahren geändert werden können, handelt es sich hier teilweise jedoch um sogenannte **'lernende' (adaptive) Systeme**, die nach Erteilung der Zulassung durch die Daten, die im Zuge der Routineherstellung erzeugt werden, in gewollter Weise Veränderungen z. B. von → *Akzeptanzkriterien* erfahren.

Die Sicherstellung der Funktionalität und Validität dieser Instrumente über den → *Lebenszyklus* des betreffenden Herstellungsprozesses erfordert daher besondere Qualitätssicherungsmaßnahmen, die der behördlichen GMP-Überwachung unterliegen.

It would go exceed the scope of this Aide-Mémoire to discuss in detail how the validity of control and monitoring instruments can be tested as part of a GMP inspection.

On consideration that this procedure is currently used seldom and thus has little practical significance for inspections, at this moment the topic will be limited to a reference to information regarding → *design space*, PAT, SPC and RTRT (see Section 2.6), and depending on one's personal experience regarding inspections of → *validation* of manufacturing processes including QbD based → *control strategy* to obtain support from an expert (e.g. the assessor from the authorisation agency who reviewed the process design and control strategy as part of the approval process).

2.3 Acceptable Process Validation Approaches

2.3.1 Overview

Following the revision of the CHMP/CVMP guideline regarding → *process validation* and Annex 15 to the EU GMP Guidelines, the so-called → *traditional process validation approach*, under which a certain number of batches are manufactured under routine conditions after completion of development and before release of the first product, is still acceptable.

For the traditional process validation it is sufficient to complete development activities according to a minimal development approach (cf. Section 2.2.2).

The newly established alternative validation approach – known as **continuous process verification** (→ *continuous process verification*, CPV) – can be interpreted as an optional approach, which is used either in addition to or instead of a traditional process validation.

The CPV approach can be selected if the development of the manufacturing process was conducted according to → *quality by design* principles (an 'enhanced development approach'),³⁹ or a comparable level of product and process understanding is obtained (e.g. through historic data from a similar process).

Es würde den Rahmen dieses Aide-Mémoire sprengen, im Detail darauf einzugehen, wie die Validität dieser Steuerungs- und Überwachungsinstrumente im Rahmen einer GMP-Inspektion überprüft werden kann.

Vor dem Hintergrund, dass diese Verfahren noch vergleichsweise wenig genutzt werden und daher in der Inspektionspraxis noch kaum Bedeutung haben, wird im Moment lediglich auf eine allein der Information dienende Kurzdarstellung von → 'Design Space', PAT, SPC und RTRT verwiesen (siehe Abschnitt 2.6) und je nach eigener Expertise empfohlen, zur Inspektion der → *Validierung* eines Herstellprozesses mit QbD-basierter → *Kontrollstrategie* Sachverständige hinzuzuziehen (z. B. die Assessorin/den Assessor der Zulassungsbehörde, die/der das Prozessdesign und die Kontrollstrategie zulassungsseitig geprüft hat).

2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung

2.3.1 Übersicht

Auch mit Revision der Zulassungsleitlinie zur → *Prozessvalidierung* und des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden ist der sogenannte → *traditionelle Prozessvalidierungsansatz*, bei dem nach Abschluss der Entwicklung und vor dem ersten Inverkehrbringen eine bestimmte Anzahl Chargen unter Routinebedingungen hergestellt werden, weiterhin zulässig.

Für die traditionelle Prozessvalidierung ist eine vorausgegangene Entwicklung des Prozesses nach dem 'minimalen' Entwicklungsansatz (vgl. Abschnitt 2.2.2) ausreichend.

Der neu hinzugekommene alternative Validierungsansatz – die sog. **kontinuierliche Prozessverifikation** (→ 'continuous process verification', CPV) – ist als Option zu verstehen, die anstelle oder zusätzlich zur traditionellen Prozessvalidierung genutzt werden kann.

Der CPV-Ansatz kann nur gewählt werden, wenn die Entwicklung des Herstellungsprozesses nach den Grundsätzen des → 'Quality by Design' ('erweiterter' Entwicklungsansatz)⁴⁰ erfolgt oder anderweitig (z. B. historische Daten eines ähnlichen Prozesses) ein vergleichbares Produkt- und Prozessverständnis erzeugt worden ist.

There are also combined forms possible for using both approaches, i.e. the '**hybrid**' approach.

In the following, three validation approaches are presented concisely.

2.3.2 Traditional Validation

The purpose of a traditional process validation is to confirm that the commercial manufacturing process is performed in a reproducible manner.

For this reason, a predetermined number of consecutive production batches are manufactured and tested and subjected to additional testing.

The number of batches and the scope of the testing should be determined via risk assessment in such a manner that the normal level of variations and trends can be observed and that the volume of data generated is sufficient to perform an assessment.

In future it will still be able to perform an initial → *validation* using the production of three consecutive batches. It may then be necessary as part of → *ongoing process verification* (see Section 2.5.13) to follow up after the initial validation is completed to continue with additional testing.

A traditional process validation can also be performed with less than three batches, if it is justified based on facts under certain circumstances (e.g. available knowledge of comparable processes at the site).

2.3.3 Continuous Process Verification

In the case of → *continuous process verification* (CPV) the → *process performance* is monitored continually in real time during manufacturing, and in some cases regulated, if necessary, by making interventions to the process.⁴¹

The → *process performance* is typically expressed in terms of statistical key parameters – degree of variance of critical product or material attributed or process parameters.

Es sind auch Mischformen der beiden Herangehensweisen, der sogenannte '**Hybrid**'-Ansatz möglich.

Im Folgenden werden die drei Validierungssätze kurz vorgestellt.

2.3.2 Traditionelle Validierung

Das Ziel der traditionellen Prozessvalidierung ist die Bestätigung, dass die kommerzielle Herstellung in reproduzierbarer Weise ausgeführt wird.

Zu diesem Zweck werden eine zuvor festgelegte Anzahl aufeinanderfolgender Produktionscharen hergestellt und geprüft sowie zusätzliche Untersuchungen vorgenommen.

Die Zahl der Chargen und der Umfang an Untersuchungen soll anhand von Risikobetrachtungen so festgelegt werden, dass das normale Ausmaß an Variationen und Trends festgestellt werden kann und das erzeugte Datenvolumen ausreicht, um eine Bewertung vornehmen zu können.

Es ist auch in Zukunft möglich, mit einer Anzahl von drei aufeinanderfolgenden Chargen eine initiale → *Validierung* durchzuführen. Es kann dann jedoch erforderlich sein, im Rahmen der 'fortgesetzten Prozessverifikation' (→ 'ongoing process verification'; siehe Abschnitt 2.5.13) die auf die abgeschlossene Erstvalidierung folgenden Chargen zusätzlichen Prüfungen zu unterziehen.

Eine traditionelle Prozessvalidierung kann auch mit weniger als drei Chargen durchgeführt werden, wenn bestimmte Umstände (z. B. Wissen um vergleichbare Herstellprozesse am Standort) dies rechtfertigen und dies fundiert begründet ist.

2.3.3 Kontinuierliche Prozessverifikation

Bei der → *continuous process verification* (CPV) wird die → *Prozessleistung* während der Herstellung ständig in Echtzeit überwacht und ggf. durch Eingriffe in den Prozess beeinflusst.⁴²

Als → *Prozessleistung* wird dabei das – meist mittels statistischer Größen ausgedrückte – Ausmaß der Streuung kritischer Produkt-, Ausgangsmaterial- und Prozessparameter verstanden.

As part of this, during manufacturing of each batch, **in-line**, **on-line**- and/or **at-line controls** are performed⁴³ (commonly done automatically) and trends of the → *process performance* and the product quality are monitored including comparisons with previous batches.

Material attributes as well as various process parameters at the different production stages can be monitored. These may include the quantitative determination of physically measurable properties or also the determination of so-called attributive properties (e.g. frequency of certain defects during visual inspection).

In general, multiple parameters are monitored concurrently (**multivariate** analysis). On the one hand, this reflects the premise that every more or less complex manufacturing operation includes multiple critical parameters. On the other hand, by utilizing mathematical models the possibility is afforded to monitor interactions (which commonly occur in pharmaceutical processes!) between parameters as well as to uphold the so-called → *design space* (see Section 2.6.1).

Typically → *process analytical technology* (PAT) mentioned above (cf. Section 2.2.2.2) and multivariate methods for → *statistical process control* (mSPC) are exploited to enable these control strategies.

Selection of the parameters to be monitored is made based on the process understanding gained from the quality by design development work and on risk assessments. Monitoring of the critical process parameters should be done frequently enough so that any changes in the process or product quality are detected early.

The **number of batches** which are evaluated in this manner should also be based on process understanding from development and risk assessments so that the typical batch-to-batch variation of the → *process performance* and product quality occurring in routine production can be estimated with sufficient confidence (i.e. performed as a rule using statistical methods).

Zu diesem Zweck werden bei jeder Charge (häufig automatische) **In-line**-, **On-line**- und/oder **At-line-Kontrollen** ausgeführt⁴⁴ sowie Trends der → *Prozessleistung* und der Produktqualität verfolgt, inklusive Vergleich mit früheren Chargen.

Es können sowohl Materialeigenschaften auf den verschiedenen Herstellungsstufen als auch Prozessparameter überwacht werden. Es kann sich um quantitative Bestimmungen von physikalisch messbaren Größen als auch um Erfassungen von sog. attributiven Merkmalen (z. B. Häufigkeit bestimmter Defekte bei einer visuellen Inspektion) handeln.

In der Regel werden mehrere Variable gleichzeitig untersucht (**multivariate** Verfahren). Damit wird einerseits dem Rechnung getragen, dass praktisch jede etwas komplexere Herstellungsoperation mehrere kritische Parameter aufweist. Andererseits ergibt sich mit Hilfe mathematischer Modelle die Möglichkeit, auch (bei pharmazeutischen Prozessen häufig vorkommende) Wechselwirkungen zwischen Parametern und die Einhaltung eines sogenannten → *Design Spaces* (siehe Abschnitt 2.6.1) zu überwachen.

Typischerweise kommen dabei die bereits erwähnte (vgl. Abschnitt 2.2.2.2)
→ *prozessanalytische Technologie* (PAT) und Verfahren der multivariaten → *statistischen Prozesslenkung* (mSPC) zum Einsatz.

Die **Auswahl** der zu prüfenden **Parameter** wird auf Basis des im Rahmen der *Quality-by-design*-Entwicklung gewonnenen Prozessverständnisses und von Risikobetrachtungen festgelegt. Die Überprüfung der kritischen Parameter sollte so häufig erfolgen, dass alle wichtigen Änderungen des Prozesses oder der Produktqualität rechtzeitig entdeckt werden.

Die **Anzahl der Chargen**, die auf diese Weise betrachtet werden, wird ebenfalls basierend auf der Prozesskenntnis aus der Entwicklung und von Risikoerwägungen so festgelegt, dass auch die in der Routineproduktion vorkommenden Schwankungen von Charge zu Charge bezüglich → *Prozessleistung* und Produktqualität mit ausreichender Sicherheit (d. h. in der Regel mit Hilfe von statistischen Berechnungen) abgeschätzt werden können.

It is also possible to introduce continuous process verification afterwards for **legacy products** (previously marketed products), for which the process validation has already been performed according to traditional methods (e.g. to enable continual process improvements).

The required knowledge for these endeavours can stem from sources other than the original development work (e.g. from the commercial product history or experience with similar processes).

2.3.4 Hybrid Approach

It is also possible to validate certain process steps using the traditional validation approach while other steps are validated according to the continuous process verification approach. Which procedure is selected must be defined in the marketing authorisation dossier.⁴⁵

2.4 Marketing Authorisation and GMP Requirements for Process Validation

→ *Process validation* is the subject both of assessment of the marketing authorisation application as well as of GMP inspections.

The information which must be provided in the quality dossier (especially Section 3.2.P3.5 of the CTD application) regarding → *validation* is described in detail in the EMA 'Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions'.

This AiM is not the proper forum to handle the detailed specific marketing authorisation requirements for → *process validation*. For GMP inspectors, what is more significant are the aspects of → *process validation* which are **not** or not regularly or not completely covered as part of the marketing authorisation process and which therefore fall into their jurisdiction.

And thus, for example, it **cannot** be assumed in every case that the completed validation documentation for commercial production scale provided as part of the marketing authorisation documentation has been reviewed by the agency.

Es ist auch möglich, bei **bereits vermarktetem Präparaten** („legacy products“), deren Herstellungsprozess auf traditionelle Weise validiert wurde, nachträglich eine kontinuierliche Prozessverifikation einzuführen (z. B. um kontinuierliche Prozessverbesserungen zu ermöglichen).

Das dazu benötigte Wissen kann auch aus anderen Quellen als der ursprünglichen Entwicklung stammen (z. B. aus der Produktionshistorie oder aus Erfahrungen mit ähnlichen Prozessen).

2.3.4 Hybridansatz

Es besteht auch die Möglichkeit, einzelne Prozessschritte einer Herstellung auf traditionelle Weise und andere Prozessschritte mittels kontinuierlicher Prozessverifikation zu validieren. Welches Verfahren jeweils gewählt wird, muss im Zulassungsdossier gekennzeichnet sein.⁴⁶

2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung

Die → *Prozessvalidierung* ist sowohl Gegenstand der Zulassungsprüfung als auch von GMP-Inspektionen.

Die Angaben, die in Qualitätsdossiers (insbesondere Sektion 3.2.P3.5 des CTD-Zulassungsantrages) zur → *Validierung* gemacht werden müssen, sind in der EMA 'Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions' beschrieben.

Dieses AiM ist nicht der Ort, um im Detail auf spezifische Zulassungsanforderungen an die → *Prozessvalidierung* einzugehen. Für GMP-Inspektoren und -Inspektoren bedeutsamer sind die Aspekte der → *Prozessvalidierung*, die **nicht** oder nicht regelmäßig/nicht vollständig Gegenstand der Zulassungsprüfung sind und damit in ihre Zuständigkeit fallen.

So kann beispielsweise **nicht** in jedem Fall davon ausgegangen werden, dass mit den Zulassungsunterlagen abgeschlossene Validierungen des Produktionsmaßstabes eingereicht und von der Zulassungsbehörde geprüft werden.

For the purpose of registration, especially in cases with medicinal products of low complexity containing well known active ingredients and manufactured using standard technologies to be validated according to the traditional approach, reporting on the validations at **pilot** scale and providing a so-called process validation scheme (PVS) is sufficient for the marketing authorisation.

The PVS is a type of protocol for the → *validation* at commercial manufacturing scale, which will be performed **after** receipt of the marketing authorisation.

Since it is not possible to provide a fixed rule⁴⁷ regarding the scope at which the applicant includes reports on → *process validation* in the regulatory submission, the GMP inspector must endeavour to find out to what degree these aspects are covered by the assessment of the marketing authorisation application.

As long as no assessment of the marketing authorisation application has been performed, the GMP inspector must consider checking the pharmaceutical conformity of the validation study design as part of the inspection of the executed → *process validation*.⁴⁹

Checking the marketing authorisation compliance of the implementation of a process validation scheme is at the discretion of the GMP inspector in any case.

A further aspect which the GMP inspector should consider during inspection of the → *process validation* is the situation that the registration documents include not only reports regarding the → *process validation* but also descriptions of the fundamental manufacturing process, the design of the equipment used and details of the in-process controls⁵¹, → *risk assessments* for determining the scope of validation, the process validation scheme – requirements not governed directly by GMP regulations and their associated formal requirements, e.g. for document management, as well as the reflections whether the concrete contents or references to the local conditions of the manufacturing site being inspected are (or may not be) fulfilled.

Insbesondere bei wenig komplexen Arzneimitteln, die bekannte Wirkstoffe enthalten, die mittels Standardtechnologien hergestellt und deren Herstellungsprozesse auf traditionelle Weise validiert werden, reicht es für **Zulassungszwecke**, Validierungen im **Pilotmaßstab** zu berichten und ein sogenanntes ‚Process Validation Scheme‘ (PVS) zur Zulassung einzureichen.

Beim PVS handelt es sich um eine Art Plan für die → *Validierung* im Produktionsmaßstab, der **nach** Erteilung der Zulassung vom Hersteller auszuführen ist.

Da keine feststehende Regel⁴⁸ angegeben werden kann, in welchem Umfang Antragsteller eine → *Prozessvalidierung* im Zulassungsdossier berichten, muss sich die GMP-Inspektorin/der GMP-Inspektor u. U. vergewissern, inwieweit bestimmte Aspekte bereits Gegenstand der Zulassungsprüfung gewesen sind.

Soweit keine Zulassungsprüfung erfolgt ist, muss die GMP-Inspektorin/der GMP-Inspektor ggf. auch die Prüfung der pharmazeutischen Eignung eines Validierungsdesigns einer in der Inspektion vorgelegten → *Prozessvalidierung* in Erwägung ziehen.⁵⁰

Die Überprüfung der zulassungskonformen Umsetzung eines ‚Process Validation Scheme‘ obliegt in jedem Fall der GMP-Inspektorin/dem GMP-Inspektor.

Ein weiterer Aspekt, den GMP-Inspektorinnen und -Inspektoren bei der Inspektion der → *Prozessvalidierung* berücksichtigen sollten, ist der Umstand, dass Zulassungsdokumente – nicht nur Berichte zur → *Prozessvalidierung*, sondern auch Beschreibungen des zugrunde liegenden Herstellungsverfahrens, des Designs von eingesetzten Geräten und von Inprozesskontrollen⁵², → *Risikobeurteilungen* zur Bestimmung des Validierungsumfangs, das ‚Process Validation Scheme‘ – generell nicht den GMP-Regulieren unterliegen und diesbezüglichen formalen Ansprüchen z. B. an das Dokumenten-Management, an die inhaltliche Bestimmtheit oder konkreten Bezug zu den Gegebenheiten in der inspierten Herstellungsstätte nicht genügen (können).

Based on the low level of detail reflected in the risk analyses or assessments included in the marketing authorisation, it is nearly impossible to check if the principles of → *quality risk management* are upheld according to EU GMP Guidelines.

In essence, even if a complete → *validation* package at commercial production scale has been included in the marketing authorisation, it is possible that certain relevant aspects of the → *process validation* were not included in the checks during the assessment of the marketing authorisation application and thus should be reviewed during the GMP inspection.

The → *ongoing process verification* (OPV; see Section 2.5.13) process introduced as part of the → *lifecycle model*, takes effect following granting of the manufacturing authorisation and execution of the initial validation, and thus responsibility for GMP inspection of this subject lies solely with the GMP inspectors.

The discussions above should serve to illustrate that it is often not possible to make general statements on the limits for what is checked during the assessment of the marketing authorisation application and what is to be included in the GMP inspection.

Comparable statements can be found both in the marketing authorisation guideline for → *process validations* as well as in Annex 15 of the EU GMP Guidelines. In the guideline for pharmaceutical **development** (ICH Q8(R2)) it is also defined that the information provided in the marketing authorisation dossier should also enable the GMP inspectors to gain a comprehensive understanding of the product and processes.

During product-related inspections of the → *process validation* it should thus also be considered to involve an expert from the competent authorities even if it is **not** a pre-authorisation inspection.

This is especially true whenever the → *process validation* has not been conducted according to the traditional scheme, but a continuous process verification is utilized, and thus the relationship between development, initial → *validation* and ongoing process verification is that much stronger.

Bei zur Zulassung eingereichten Risikoanalysen oder -beurteilungen ist es aufgrund des geringeren Detaillierungsgrades auch kaum möglich, die Einhaltung von → *Qualitätsrisikomanagement*-Prinzipien gemäß EU GMP-Leitfaden zu überprüfen.

In der Quintessenz kann es selbst dann, wenn eine vollständige → *Validierung* des Produktionsmaßstabes zur Zulassung eingereicht wurde, sein, dass bestimmte relevante Aspekte der → *Prozessvalidierung* nicht Gegenstand der Zulassungsprüfung gewesen sind und daher der Überprüfung im Rahmen der GMP-Inspektion bedürfen.

Die mit Einführung des → *Lebenszyklusmodells* nach Erteilung der Zulassung und durchgeföhrter Erstvalidierung erforderlich gewordene fortgesetzte Prozessverifikation (→ „*ongoing process verification*“/OPV; siehe Abschnitt 2.5.13) fällt in die alleinige Zuständigkeit von GMP-Inspektoren und -Inspektoren.

Aus dem Vorstehenden sollte insgesamt ersichtlich geworden sein, dass eine eindeutige Abgrenzung, was Gegenstand der Zulassungsprüfung ist und was Gegenstand der GMP-Inspektion, häufig nicht eindeutig vorgenommen werden kann.

Sowohl in der Zulassungsrichtlinie zur → *Prozessvalidierung* als auch im Anhang 15 des EU GMP-Leitfadens finden sich entsprechende Feststellungen. In der Zulassungsrichtlinie zur pharmazeutischen **Entwicklung** (ICH Q8(R2)) wird zudem festgehalten, dass die Informationen im Zulassungsdossier auch den GMP-Inspektoren und -Inspektoren ein umfassendes Verständnis von Produkt und Prozess ermöglichen sollen.

Bei produktbezogener Inspektion der → *Prozessvalidierung* sollte daher die Hinzuziehung von Sachverständigen der Zulassungsbehörden auch dann in Betracht gezogen werden, wenn es sich **nicht** um eine „Pre-approval“-Inspektion handelt.

Dies gilt insbesondere, wenn die → *Prozessvalidierung* nicht auf traditionelle Art, sondern mittels kontinuierlicher Prozessverifikation durchgeführt wird, da hier der Zusammenhang zwischen Entwicklung, initialer → *Validierung* und fortgesetzter Prozessverifikation noch stärker ist.

2.5 GMP Requirements for Process Validation

The expectations placed upon the manufacturer regarding GMP compliant execution of → *process validations* can be categorized into three levels:

- The quality assurance system must include GMP compliant requirements for → *process validation*.
- → *Process validations* must be executed according to the general requirements of the QS system.
- The product and process-specific validation design must be appropriate for the specific risks to the patient health and be scientifically justified.

The expectations which GMP inspectors should place on → *process validations* are presented in the following.

If not noted otherwise, the expectations apply regardless of the validation approach used (e.g. traditional or continuous process verification).

2.5.1 Quality Handbook and Process Validation

The Quality Handbook should include a voluntary commitment declaration by the general management to perform → *process validations* in accordance with the EU GMP Guidelines requirements, to provide the necessary organisational framework and the necessary personnel and material resources permanently.

The commitment to process validation applies also for manufacturers which produce medicinal products **on behalf of third parties**. Responsibility for the validity of manufacturing processes in production cannot be delegated.

Should only a portion of the medicinal product manufacturing steps be performed at a manufacturing site, then the limitation of responsibility for → *process validations* should be regulated in a quality agreement between contract giver and contract acceptor.

Contract giver must be obligated to provide all the necessary information which a manufacturer requires to fulfil his responsibility.

2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung

Die Erwartungen an den Hersteller bezüglich der GMP-konformen Durchführung von → *Prozessvalidierungen* liegen grundsätzlich auf drei Ebenen:

- Sein Qualitätssicherungssystem muss GMP-konforme Vorgaben zur → *Prozessvalidierung* beinhalten.
- → *Prozessvalidierungen* müssen entsprechend diesen und den allgemeinen Vorgaben des QS-Systems ausgeführt werden.
- Die produkt- und prozessspezifischen Validierungsdesigns müssen dem jeweiligen Risiko für die Patientengesundheit angemessen und wissenschaftlich begründet sein.

Im Folgenden sind die Erwartungen, die GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die → *Prozessvalidierung* stellen sollten, dargestellt.

Sofern nicht anders vermerkt, gelten sie unabhängig von der Art des gewählten Validierungsansatzes (z. B. traditionell oder kontinuierliche Prozessverifikation).

2.5.1 Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung

Das Qualitätshandbuch sollte eine Selbstverpflichtungserklärung der Geschäftsführung enthalten, → *Prozessvalidierungen* entsprechend den Vorgaben des EU GMP-Leitfadens durchzuführen, den dafür erforderlichen organisatorischen Rahmen und die benötigten personellen und materiellen Ressourcen dauerhaft bereit zu stellen.

Die Prozessvalidierungspflicht gilt auch für Hersteller, die Arzneimittel **im Auftrag von Dritten** herstellen. Die Verantwortlichkeit für die Validität der im Produktionsbetrieb durchgeföhrten Herstellprozesse ist nicht delegierbar.

Werden in einer Herstellungsstätte nur Teile einer Arzneimittelherstellung ausgeführt, ist in der Qualitätsvereinbarung die Abgrenzung der Verantwortlichkeiten für die → *Prozessvalidierung* zwischen Auftraggeber und Auftraggeber eindeutig zu definieren.

Auftraggeber müssen verpflichtet werden, alle erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen, die der Hersteller zur Wahrung seiner Verantwortung benötigt.

2.5.2 Standard Operating Procedures for Process Validation

The fundamental approach to → *process validations* used at a manufacturing site and the general work procedures should be described in a standard operating procedure (SOP). It is at the discretion of the company whether this SOP be an individual document or be integrated in the → *validation master plan* (see Section 2.5.3).⁵³

The following aspects should be addressed in the SOP at a minimum:

- Definition of the scope:
 - Areas for which this SOP applies
 - Types of products for which the manufacturing processes are to be validated
- Responsibilities of personnel for → *process validation*
- Listing of manufacturing processes subject to validation and their validation status in the → *validation master plan* (VMP)
- Initiation procedure for initial → *process validations* (events, role of the VMP)
- Organisation of and procedures involved in → *process validation*, approved validation approaches
- Required documents for the planning, execution and reporting of → *process validations* (approval process, minimum content)
- Assurance that the prerequisites for the execution of → *process validations* (qualification of the equipment to be used, → *validation* of test methods, ...) are fulfilled
- Performance of → *risk assessments* to determine the validation scope
- Accepted validation approaches for the initial → *process validation* (traditional, continuous process verification, or potentially hybrid approach) → as required, including information regarding prerequisites to allow implementation of → *concurrent validation* instead of → *prospective validation*
- Planning of initial → *validations*; generation of validation protocols

2.5.2 Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung

Die grundsätzlichen Herangehensweisen an die → *Prozessvalidierung* in der Betriebsstätte und die allgemeinen Arbeitsabläufe sollten in einer Verfahrensanweisung (SOP) beschrieben sein. Es liegt im Ermessen der Firma, ob diese Verfahrensanweisung ein eigenes Dokument oder in den → *Validierungsmasterplan* (siehe Abschnitt 2.5.3) integriert ist.⁵⁴

Folgende Aspekte sollten in der Verfahrensanweisung mindestens adressiert werden:

- Definition des Anwendungsbereiches:
 - Betriebsteile, für die die SOP gilt
 - Arten von Produkten, deren Herstellung zu validieren ist
- personelle Verantwortlichkeiten für die → *Prozessvalidierung*
- Erfassung der validierungspflichtigen Herstellprozesse und ihres Validierungsstatus im → *Validierungsmasterplan* (VMP)
- Auslösung von initialen → *Prozessvalidierungen* (Anlässe, Rolle des VMP)
- Organisation/Ablauf einer → *Prozessvalidierung*, zulässige Herangehensweisen und Validierungsansätze
- erforderliche Dokumente zur Planung, Durchführung und Berichterstattung von → *Prozessvalidierungen* (Genehmigungsverfahren, Mindestinhalte)
- Sicherstellung der Voraussetzungen für die Durchführung von → *Prozessvalidierungen* (Qualifizierung der verwendeten Ausrüstung, → *Validierung* der Prüfmethoden, ...)
- Durchführung von → *Risikobeurteilungen* zur Bestimmung des Validierungsumfangs
- zulässige Herangehensweisen an die initiale → *Prozessvalidierung* (traditionell, kontinuierliche Prozessverifikation u./o. Hybridansatz) → ggf. inklusive Angabe der Bedingungen, unter denen eine → *begleitende* (‘concurrent’) anstelle einer → *prospektiven Validierung* durchgeführt werden darf
- Planung von initialen → *Validierungen*; Erstellung von Validierungsplänen

- Assurance of marketing authorisation conformity of the validation design
- Execution, evaluation and documentation of the validation runs
- Handling of unexpected deviations from the manufacturing instructions, test instructions or validation requirements
- Management of the generated validation data (ensuring data integrity, traceability of reports back to the raw data)
- Reporting for → *process validations*
- Release of a validated process
- Conditions for the release of validation batches for market use prior to completion of the initial validation
- Establishment and execution of → *ongoing process verification*
- Execution of re-validations in instances of process changes or transfer of a validated process from another production site
- Sicherstellung der Zulassungskonformität des Validierungsdesigns
- Durchführung, Auswertung und Dokumentation von Validierungsläufen
- Umgang mit unvorhergesehenen Abweichungen von den Herstellungs-, Prüf- und Validierungsvorgaben
- Umgang mit den erzeugten Validierungsdaten (Sicherstellung der Datenintegrität, Rückverfolgbarkeit von Berichten auf die Rohdaten)
- Berichterstattung über eine → *Prozessvalidierung*
- Freigabe eines validierten Prozesses
- Bedingungen für die Freigabe von Validierungsschärgen zum Inverkehrbringen vor Abschluss der initialen Validierung
- Durchführung der fortgesetzten Prozessverifikation (→ ‚*ongoing process verification*‘)
- Durchführung von erneuten Validierungen bei Prozessänderungen und bei Übernahme eines validierten Prozesses von einer anderen Produktionsstätte

2.5.3 Process Validations as Part of the Validation Master Plan

In the → *validation master plan*⁵⁵ all the manufacturing processes subject to validation should be listed (e.g. also including the processes for the production of the media used in manufacturing).

The procedure for identifying the processes must be quality assurance controlled to ensure that all relevant processes are actually listed in the VMP.

For every manufacturing process the following information should be listed in the VMP:

- Unique name of the manufactured product, or manufacturing stage, as applicable
- Document no. of the master batch record used
- Validation status of the process (released for commercial production yes/no)
 - incl. date of release or declaration of the phase which the → *validation* is currently in, scheduled date for completion of the validation

2.5.3 Prozessvalidierung im Validierungs-masterplan

Im → *Validierungsmasterplan*⁵⁶ sollen alle validierungspflichtigen Herstellungsprozesse gelistet sein (z. B. auch die Verfahren zur Herstellung von in der Produktion verwendeten Medien).

Das Verfahren zur Erfassung der Prozesse muss qualitätsgesichert sein, um zu gewährleisten, dass tatsächlich alle Prozesse im VMP gelistet sind.

Für jeden Herstellungsprozess sollten aus dem VMP folgende Angaben hervorgehen:

- eindeutige Bezeichnung des hergestellten Produktes, ggf. der Herstellungsstufe
- Dokument-Nr. der verwendeten Herstellungs-vorschrift (‘Master Batch Record’)
- Validierungsstatus des Prozesses (für die Verwendung freigegeben ja/nein)
 - inkl. Datum der Freigabe bzw. Angabe der Phase, in der sich die → *Validierung* befindet inkl. vorgesehener Termin für den Abschluss der Validierung

- → *Validation approach* (traditional or continuous process verification)
- Type of → *validation* (prospective or concurrent)
- Whether the process has previously been validated using the → *bracketing approach* (see following section)
 - If this specific process has not been validated: indication of the reference process used to deduce the validity of the process.
- Herangehensweise an die → *Validierung* (traditionell oder kontinuierliche Prozessverifikation)
- Art der → *Validierung* (prospektiv oder begleitend)
- ob der Prozess im Rahmen eines → *Bracketing*-Ansatzes (siehe folgenden Abschnitt) validiert wurde
 - wenn der Prozess nicht selbst validiert wurde: Angabe der Referenzprozesse, aus denen die Validität des Prozesses abgeleitet wird

2.5.4 Scope of Process Validation

The requirements presented here for a → *process validation* apply for all dosage forms (human and veterinary medicines) and all **motives** for performing a validation:

- Initiation of a new manufacturing process
- Significant change to an existing manufacturing process
- Transfer of a validated process from one site to another (technology transfer)
- Ongoing process verification as part of routine manufacturing over the process → *lifecycle*

→ *Process validations* should be conducted, as a rule, for all strengths and other variants (e.g. batch size, packaging configurations) of a product.

The use of so-called → *bracketing*, in which extremes of the range of variants (e.g. lowest and highest strength) are validated and/or the intermediate variants are validated by studying a reduced number of validation batches, is permitted under the conditions that the → *bracketing* design is scientifically justified and, that the justification adequately reflects the risks of incomplete testing of the intermediate variant.

2.5.4 Anwendungsbereich der Prozessvalidierung

Die hier dargestellten Anforderungen an die → *Prozessvalidierung* gelten für alle Darreichungsformen (Human- und Tierarzneimittel) und alle **Anlässe** einer Validierung:

- Aufnahme einer neuen Produktion
- Wesentliche Änderung eines bestehenden Herstellungsprozesses
- Übernahme eines validierten Prozesses von einer anderen Produktionsstätte (Technologie-transfer)
- die fortgesetzte Prozessverifikation der Routineherstellung während des → Lebenszyklus des Prozesses

→ *Prozessvalidierungen* sind grundsätzlich für alle Stärken und andere Varianten (z. B. Chargengrößen, Packungsgrößen) eines Produktes auszuführen.

Sogenanntes → *Bracketing*, bei dem nur die Extremvarianten (z. B. kleinste und größte Stärke) validiert werden und/oder von den mittleren Varianten nur eine reduzierte Anzahl an Validierungsschritten betrachtet wird, sind zulässig unter der Voraussetzung, dass das → *Bracketing*-Design wissenschaftlich begründet ist und in der Begründung die Risiken der nicht vollständigen Prüfung der mittleren Varianten angemessen berücksichtigt sind.

2.5.5 Responsibility of Personnel for Process Validation

According to the corresponding implementation regulation for the German drug law (AMW HV) and the EU GMP Guideline, the **head of production** and the **head of quality control** are responsible for **process validations**.

Qualified persons must be involved in **process validations** to a degree that they have sufficient knowledge to be able to assess the GMP and marketing authorisation conformity of the **validation** of the relevant manufacturing process while making the decision for batch release.

The **quality assurance unit** must be involved in the **process validation** to a degree that they are able to confirm that all manufacturing processes subject to validation have been validated according to the requirements of the company's pharmaceutical quality system.

It should be clear, based on SOPs, how the key pharmaceutical personnel roles exercise their responsibility regarding **process validations**.

Depending on the complexity of the individual validation project, **validation teams** should be named which ensure the GMP compliant and pharmaceutically based implementation of the validation. Responsibilities and roles of the team members should be set in writing.

Validation teams should be composed in manner that all activities can be performed by competent personnel. Aside from production and quality control, whenever possible, representatives of the unit which developed the manufacturing process or transferred it to the manufacturing site as well as technical personnel, regulatory affairs representatives and other personnel should be included in the team.

Whenever **external consultants** are involved, their role in the validation team should be defined in a written contract. External parties are not permitted to accept final responsibility for planning, execution or assessment of **process validations** as a rule.

2.5.5 Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung

Verantwortlich für die **Prozessvalidierung** sind gemäß AMW HV und EU GMP-Leitfaden der **Leiter der Herstellung** und der **Leiter der Qualitätskontrolle**.

Sachkundige Personen müssen in die **Prozessvalidierung** in einer Weise involviert sein, die ihnen gestattet, im Zuge ihrer Entscheidung über die Chargenfreigabe aus eigener Kenntnis die GMP- und Zulassungskonformität der **Validierung** des betreffenden Herstellungsprozesses zu beurteilen.

Die **Qualitätssicherungseinheit** muss organisatorisch in die **Prozessvalidierung** in einer Weise eingebunden sein, die ihr erlaubt sicherzustellen, dass alle validierungspflichtigen Herstellprozesse entsprechend den Vorgaben des Pharmazeutischen Qualitätssystems der Firma validiert werden.

Aus entsprechenden Verfahrensanweisungen sollte hervorgehen, wie das pharmazeutische Schlüsselpersonal seine Verantwortlichkeit für die **Prozessvalidierung** wahrnimmt.

Je nach Komplexität der jeweiligen Validierungsprojekte sind **Validierungsteams** zu benennen, die für einen GMP-konformen und pharmazeutisch fundierten Validierungsablauf sorgen. Verantwortlichkeiten und Rollen der Teammitglieder sind schriftlich zu fixieren.

Validierungsteams sollen so zusammengesetzt sein, dass alle Aktivitäten durch kompetentes Personal ausgeführt werden. Außer der Produktion und der Qualitätskontrolle sollten nach Möglichkeit auch Repräsentanten der Einheit, die den Herstellungsprozess entwickelt hat oder an den Produktionsbetrieb übergibt, sowie ggf. technisches, Zulassungs- und anderes Personal in dem Team vertreten sein.

Soweit **externe Berater** herangezogen werden, sollte deren Rolle im Validierungsteam vertraglich festgelegt sein. Externen können grundsätzlich keine finalen Verantwortlichkeiten im Zusammenhang mit der Planung, Durchführung und Bewertung von **Prozessvalidierungen** zugewiesen werden.

2.5.6 Organisational Procedure and Documentation of Process Validation

Motives for initiating a → *process validation* are listed in the → *validation master plan* as well as separate SOPs regarding → *process validation*, as applicable.

Before starting a → *process validation*, it is to be checked first whether the **prerequisites** for execution are fulfilled (see details in Section 2.5.7).

Prior to every → *process validation* a → *risk assessment* of the manufacturing process is required (see Section 2.5.8) and a validation protocol is to be generated based on this, which includes at a minimum the information listed in Section 2.5.9. The protocol must be approved by the responsible personnel before validation activities may commence (whether the → *risk assessment* is established as a separate document or is integrated in the validation protocol is up to the manufacturing site).

Execution of the → *validation* (manufacture of the validation batches, data collection, sampling, analysis of samples, data assessment) is to be **documented**.

To ensure the complete and GMP compliant documentation in the sense of the validation protocol, the generated and prior-approved forms should be used.⁵⁷

The validation batches are to be manufactured consecutively; it is not permitted to produce other non-validation batches of the same medicinal product with the same process in between the validation batches.

A validation report is to be written in reference to the protocol requirements and based on the validation records (see Section 2.5.11).

The process must be **released** for commercial production in written form. This release is typically not allowed until the → *validation* has been successfully completed (exceptions, see Section 2.5.12).

2.5.6 Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung

Auslöser für eine → *Prozessvalidierung* sind die Vorgaben im → *Validierungsmasterplan* und ggf. in einer separaten Verfahrensanweisung zur → *Prozessvalidierung*.

Vor Beginn einer → *Prozessvalidierung* ist zunächst zu prüfen, ob die **Voraussetzungen** für die Durchführung gegeben sind (Details siehe Abschnitt 2.5.7)

Vor jeder → *Prozessvalidierung* ist eine → *Risikobeurteilung* des Herstellungsprozesses (siehe Abschnitt 2.5.8) und darauf basierend ein Validierungsplan zu erstellen, der mindestens die in Abschnitt 2.5.9 genannten Angaben enthalten muss. Der Plan muss durch das verantwortliche Personal genehmigt sein, bevor die Validierungsaktivitäten beginnen (ob die → *Risikobeurteilung* in einem separaten Dokument berichtet oder in den Validierungsplan integriert wird, bleibt dem Hersteller überlassen).

Die Ausführung der → *Validierung* (Herstellung der Validierungschargen, Datenerhebungen, Probenahmen, Untersuchung der Proben, Datenauswertungen) ist zu **protokollieren**.

Zur Sicherstellung einer im Sinne des Validierungsplans vollständigen und GMP-konformen Dokumentation sollten dafür zuvor erstellte und genehmigte Protokollvorlagen verwendet werden.⁵⁸

Die Validierungschargen sind aufeinanderfolgend herzustellen; es ist nicht zulässig, zwischen durch Chargen des gleichen Präparates mit dem zu validierenden Produktionsprozess herzustellen, die nicht Gegenstand der → *Validierung* sind.

Unter Bezug auf die Planvorgaben und auf Grundlage der Validierungsprotokolle ist ein Validierungsbericht zu erstellen (siehe Abschnitt 2.5.11).

Der Prozess muss zur kommerziellen Herstellung schriftlich **freigegeben** werden. Die Freigabe darf normalerweise erst erfolgen, wenn die → *Validierung* erfolgreich abgeschlossen ist (Ausnahmen siehe Abschnitt 2.5.12).

By using appropriate references it is to be ensured that documents can be **clearly linked** to a specific validation project. The progress of the project should be clearly visible based on the appropriate documents.

Durch geeignete Referenzierungen ist eine **ein-deutige Zuordnung** herzustellen, welche Dokumente zu einem bestimmten Validierungsprojekt gehören. Der Projektfortschritt sollte jederzeit anhand der entsprechenden Dokumente nachvollziehbar sein.

2.5.7 Prerequisites for Conducting Process Validation

To execute a → *process validation*, it is first necessary that the following prerequisites be fulfilled:

- Specifications for release and expiration dating for the finished product and intermediates as applicable are available and approved.
- A detailed master batch record is available and approved
 - Including precise descriptions of the equipment and materials to be used,
 - Including precise descriptions of the process steps and the parameter limits,
 - –as appropriate, including concrete information regarding validation-relevant aspects, which are not specifically included in the registration,⁵⁹
 - Including precise descriptions of the process and environmental controls.
- Other relevant SOPs required for manufacturing and testing are available and approved (e.g. regarding in-process controls and/or environmental monitoring).
- The personnel to be involved in the manufacture and testing of the validation batches are qualified for the relevant activities.
- The rooms and equipment to be used for manufacturing are qualified.
- The validation/verification of the relevant cleaning methods for this manufacturing process equipment and materials is ensured.⁶¹
- Specifications of the APIs and excipients, packaging materials and externally sourced intermediate products are available and approved; the manufacturers and suppliers of the materials are qualified.

2.5.7 Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung

Um eine → *Prozessvalidierung* ausführen zu können, müssen zunächst mindestens folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Fertigproduktes und ggf. von Zwischenprodukten liegen genehmigt vor
- eine ausführliche Herstellungsvorschrift liegt genehmigt vor
 - inkl. genauer Bezeichnung zu verwendeter Ausrüstung und Materialien
 - inkl. detaillierter Beschreibung des Prozessablaufes und der einzuhaltenden Parametergrenzen
 - ggf. inkl. Konkretisierung von möglicherweise validierungsrelevanten Aspekten, die in der Herstellungsbeschreibung für die Zulassung nicht erwähnt sind⁶⁰
- inkl. detaillierter Beschreibung der durchzuführenden Prozess- und Umgebungskontrollen
- sonstige für die Herstellung und Prüfung relevante Verfahrensanweisungen liegen genehmigt vor (z. B. zu Inprozesskontrollen und/oder zum Umgebungsmonitoring)
- das für die Herstellung und Prüfung der Validierungschargen vorgesehene Personal ist für seine jeweiligen Tätigkeiten qualifiziert
- die zur Herstellung verwendeten Räumlichkeiten und Ausrüstungsgegenstände sind qualifiziert
- die Validierung/Verifizierung der für diese Herstellung relevanten Reinigungsverfahren ist sichergestellt⁶²
- Spezifikationen der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe, Packmittel und extern bezogener Zwischenprodukte liegen genehmigt vor; die Hersteller und Lieferanten der Materialien sind qualifiziert

- The test instruments and materials to be used are calibrated and qualified, and the test methods are validated.
- The IT systems to be used for the manufacture, testing and/or data analysis are validated.
- The information from the development of the medicinal product and from other sources, which is required for planning the → validation, is available.

2.5.8 Risk Assessments for Defining the Validation Scope

Every initial → *process validation* (see Section 2.5.9), every definition of the → *ongoing process verification* scheme (see Section 2.5.13) and every further validation (see Section 2.5.14) requires the performance of a → *risk assessment* before execution.

The → *risk assessment* is the essential basis for determination of the scope and extend of the validation activities to be performed (number of validation batches to manufacture, parameters to test, testing frequency, and rigidness of the → *acceptance criteria*).

By using the → *risk assessment* it should be ensured that the → *validation* is focused on real process risks and the effort involved in the study is appropriately matched to the severity of the risks.

Thus, the central aspects of a → *risk assessment* are the → *critical quality attributes* of the medicinal product and its intermediates, as applicable, → *critical process parameters*, critical material attributes of the API and excipients, packaging materials and intermediates, as well as critical environmental conditions during manufacturing.

The → *risk assessment* represents, as such, a critical juncture between the development of the medicinal product and its initial validation.

In the case of implementing ongoing process verification and further validations, the experience already gained during commercial production can be incorporated into the assessment.

- die zur Verwendung vorgesehenen Prüfmittel sind kalibriert/qualifiziert und die Prüfmethoden validiert
- für die Herstellung, Prüfung und/oder Datenauswertung verwendete IT-Systeme sind validiert
- die zur Planung der → *Validierung* erforderlichen Informationen aus der Entwicklung des Arzneimittels und anderen relevanten Quellen liegen vor

2.5.8 Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfangs

Zu jeder initialen → *Prozessvalidierung* (siehe Abschnitt 2.5.9), jeder Festlegung einer ‚fortgesetzten Prozessverifikation‘ (→ ‚ongoing process verification‘, siehe Abschnitt 2.5.13) und jeder erneuten → *Validierung* (siehe Abschnitt 2.5.14) ist eine → *Risikobeurteilung* durchzuführen.

Die → *Risikobeurteilung* dient als wesentliche Basis zur Festlegung des Umfangs und der Tiefe der durchzuführenden Validierungsaktivitäten (Anzahl der hergestellten Validierungschargen, geprüfte Parameter, Prüffrequenzen, Strenge der → *Akzeptanzkriterien*).

Durch die → *Risikobeurteilung* soll sichergestellt werden, dass die → *Validierung* auf reale Prozessrisiken fokussiert und ein Untersuchungsaufwand entsprechend der Höhe dieser Risiken vorgenommen wird.

Gegenstand der → *Risikobeurteilung* sind daher → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels und ggf. seiner Vorstufen, → *kritische Prozessparameter*, kritische Eigenschaften von eingesetzten Ausgangsmaterialien, Packmitteln und Zwischenprodukten sowie kritische Umgebungsbedingungen der Herstellung.

Die → *Risikobeurteilung* stellt insofern ein wesentliches Bindeglied zwischen der Entwicklung eines Arzneimittels und der Erstvalidierung dar.

Im Falle von fortgesetzter Prozessverifikation und von erneuten Validierungen kann außerdem die bereits gemachte Erfahrung mit dem kommerziellen Herstellungsprozess in die Betrachtungen eingehen.

Since the → *risk assessment* forms the rationale for the validation design and design errors would seriously challenge the value of a → *process validation*, it is essential that the → *risk assessment* be conducted properly, i.e. according to the principles of → *quality risk management*.⁶³

In the following, the **special**⁶⁵ considerations deemed necessary according to the principles of quality risk management (QRM) when performing → *risk assessments* will be explained as required to determine the scope of a → *process validation*.

Afterwards, general information is provided regarding the performance of inspections of such → *risk assessments*.

a) QRM Principle "Final Link to Protecting the Patient"

The final reference point for all risk assessments concerning manufacturing processes are the formulation and processes which were used for determining the clinical effectiveness, the safety and/or bioavailability and bioequivalence of the concerned medicinal product.

The starting point for performing the → *risk assessment* of a manufacturing process is the → *critical quality attributes* (CQAs) of the medicinal product to be marketed (see details concerning CQAs in Section 2.2.1).

In newer marketing authorisation dossiers which fulfil the requirements of ICH Q8(R2), the CQAs are already defined and listed.

For the case where the CQAs are **not** given in the marketing authorisation (e.g. for the → *validation* of changes or for the transfer of production of a medicinal product which has been registered for a long time), the CQAs need to be established retrospectively using a → *risk assessment*. At a minimum, the following documents should be consulted as **information resources**:

- The registered release and stability specifications for the finished product including their justification
- The registered API and, as applicable, other excipient, packing materials and intermediates specifications

Da die → *Risikobeurteilung* die Rationale für das Validierungsdesign bildet und Designfehler den Wert einer → *Prozessvalidierung* erheblich in Frage stellen können, ist eine korrekte, d. h. eine den Prinzipien des → *Qualitätsrisikomanagements*⁶⁴ entsprechende Ausführung der → *Risikobeurteilung* essenziell.

Im Folgenden wird erläutert, welche **speziell** **len**⁶⁶ Gesichtspunkte der Qualitätsrisikomanagement (QRM)-Prinzipien bei → *Risikobeurteilungen* zur Festlegung des Umfangs von → *Prozessvalidierungen* zu berücksichtigen sind.

Anschließend werden noch einige allgemeine Hinweise zur Durchführung der Inspektion solcher → *Risikobeurteilungen* gegeben.

a) QRM-Prinzip „letztlicher Zusammenhang mit dem Schutz des Patienten“

Finaler Bezugspunkt für alle Risikobetrachtungen zu einem Herstellungsprozess sind die Formulierungen und Prozesse, mit denen die pivotalen Studien zur klinischen Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und/oder Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz des betreffenden Arzneimittels gemacht wurden.

Ausgangspunkt der → *Risikobeurteilung* eines Herstellungsprozesses sind die → *kritischen Qualitätsattribute* (CQAs) des zur Vermarktung vorgesehenen Arzneimittels (Details zu CQAs siehe Abschnitt 2.2.1).

In neueren Zulassungsdossiers, die den Vorgaben von ICH Q8(R2) entsprechen, sind die CQAs bereits angegeben.

Soweit CQAs **nicht** aus der Zulassung hervorgehen (z. B. bei der → *Validierung* von Änderungen oder bei Übernahme der Produktion eines lange zugelassenen Präparates), müssen die CQAs nachträglich mit Hilfe einer → *Risikobeurteilung* ermittelt werden. Als **Informationsgrundlage** sollten hierzu mindestens folgende Dokumente herangezogen werden:

- die zugelassene Freigabe- und Laufzeitspezifikation des Fertigproduktes, einschließlich ihrer Begründungen
- die zugelassene Wirkstoff- und ggf. weitere (Hilfsstoff-, Packmittel-, Zwischenprodukt-) Spezifikationen

- Development and → *validation* data and other information included in the marketing authorisation dossier and other documents as available → in the case where it is intended to implement continuous process verification, understanding of the defined → *design spaces* and related mathematical models
- If the manufacturing history is available: include available data (e.g. initial validation reports, periodic product quality review (PQRs), ongoing stability testing, lists of customer complaints)

It should be noted that → *critical quality attributes* and finished product specifications are **not** necessarily identical. It is quite common for quality attributes relevant for patient safety to be tested at earlier manufacturing stages⁶⁷ or not be included in routine quality testing.⁶⁸ CQAs may also result from a specific method of application of the medicinal product.

When determining → *critical process parameters* and → *critical material attributes* for active ingredients and excipients, packaging materials and intermediates, the patient- focused orientation should be utilised to study the influence of variations in these parameters on the defined → *critical quality attributes* of the medicinal product.

b) QRM Principle "Based on Scientific Knowledge and Historical Experience with the Process"

To assure this principle it is necessary that the → *risk assessment* is performed by an appropriately qualified **risk management team**.

To ensure an adequately scientific justified basis for the risk assessments and in order to ensure that historical experience is adequately reflected, representatives of the following fields of expertise should be considered for team membership, for example:

- Persons involved in the development, scale-up or technology transfer of the concerned manufacturing process
- Hospital physicians (if the determination of → *critical quality attributes* is a concern)

- Angaben zur Entwicklung und → *Validierung* des Herstellungsprozesses im Zulassungsdossier und ggf. anderen Dokumenten → im Falle einer beabsichtigten ,kontinuierlichen Prozessverifikation inkl. Kenntnisse über definierte → *Design Spaces* und verwendete mathematische Modelle
- soweit es eine Produktionshistorie gibt: dazu verfügbare Daten (z. B. Berichte zur Erstvalidierung, zu regelmäßigen Produktqualitätsüberprüfungen/PQRs, zur fortlaufenden Stabilitätsprüfung, Listen der Kundenbeanstandungen)

Es wird darauf hingewiesen, dass → *kritische Qualitätsattribute* und Fertigprodukteigenschaften **nicht** identisch sein müssen. Es kommt durchaus vor, dass für die Patientensicherheit relevante Qualitätsattribute nur auf vorausgehenden Herstellungsstufen geprüft werden⁶⁹ oder gar nicht Gegenstand von routinemäßigen Qualitätskontrollen sind.⁷⁰ CQAs können sich überdies aus einer besonderen Applikationsart des Arzneimittels ergeben.

Bei der Ermittlung von → *kritischen Prozessparametern* und → *kritischen Materialeigenschaften* der in der Herstellung eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe, Packmittel und Zwischenprodukte soll die Patientenorientierung dadurch hergestellt werden, dass insbesondere untersucht wird, welchen Einfluss Schwankungen dieser Parameter auf die definierten → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels haben.

b) QRM-Prinzip „auf wissenschaftlicher Erkenntnis und Erfahrung mit dem Prozess beruhend“

Die Sicherstellung dieses Prinzips bedingt einerseits, dass die → *Risikobeurteilung* durch ein geeignetes **Risikomanagementteam** durchgeführt wird.

Um eine ausreichende wissenschaftliche Fundierung der Risikobetrachtungen und die Berücksichtigung vorhandener Erfahrungen zu gewährleisten, sollten z. B. auch folgende Teammitgliedschaften in Betracht gezogen werden:

- Personen, die an Entwicklung, 'Scale-up' und/ oder Technologietransfer des gegenständlichen Herstellprozesses beteiligt waren
- Kliniker (soweit es um die Ermittlung von → *kritischen Qualitätsattributen* geht)

- Technicians familiar with the manufacturing equipment
- Production personnel who have gained experience with similar manufacturing processes
- If applicable, the marketing authorisation holder (if not the same as the manufacturer)
- Suppliers of critical starting materials/intermediates
- External experts
- mit den Prozessanlagen vertrautes technisches Personal
- Produktionspersonal, das über Erfahrung mit ähnlichen Herstellprozessen verfügt
- ggf. der Zulassungsinhaber (sofern nicht identisch mit dem Hersteller)
- Lieferanten von kritischen Ausgangsmaterialien/Vorprodukten
- externe Sachverständige

The goal to utilize available knowledge and experience makes it necessary that this information is **freely available** to the risk management team. At a minimum, the following information should be available before starting the → *risk assessment*:

- The current quality dossier in the registration including information regarding development and the justification of specifications
- The finalized master batch record
- Internal development reports, scale-up, validations at pilot-scale, product stability data, manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, if appropriate the existing product manufacturing history.
- Descriptions of the equipment to be used, user requirement specifications placed on these
- das aktuelle Qualitätsdossier der Zulassung, einschließlich der Angaben zur Entwicklung und der Begründungen von Spezifikationen
- die finalisierte interne Herstellungsvorschrift („Master Batch Record“)
- interne Berichte zu Entwicklung, „Scale-up“, Validierungen im Pilotmaßstab, Produktstabilität, Herstellung von klinischen Prüfpräparaten, Technologietransfer, ggf. schon vorhandene Produktionshistorie
- Beschreibungen der verwendeten Ausrüstung, Nutzeranforderungen dazu

Potential gaps in the information package (which result, for example, from conducting only 'minimal' development work) or lacking confidence in the data quality (e.g. due to the lack of quality assurance function in the respective environment) should be identified as such at an early stage and be reflected in the → *risk assessment*.

Verwertung von vorhandenem Wissen und Erfahrung setzt andererseits voraus, dass diese Kenntnisse dem Risikomanagementteam möglichst **vollständig zur Verfügung** stehen. Mindestens folgende Informationen sollten vor Beginn einer → Risikobeurteilung vorliegen:

- Mögliche Informationslücken (die sich z. B. daraus ergeben, dass nur eine sog. „minimale“ Entwicklung durchgeführt wurde) oder Unsicherheiten bezüglich der Datenqualität (z. B. weil sie nicht in einer qualitätssichernden Umgebung erhoben wurden) sollten frühzeitig als solche identifiziert sein und die sich daraus ergebenden Ungewissheiten bei der → Risikobeurteilung berücksichtigt werden.

c) **QRM Principle "Systematic Risk Management Process"**

The requirement for a systematic QRM Process is that the **purpose** of the → *risk assessment* is clearly stated, e.g.:

- "Determination and prioritisation of the → *critical quality attributes* of a specific product"

Ein systematischer QRM-Prozess setzt zunächst voraus, dass der **Zweck** der → *Risikobeurteilung* eindeutig formuliert ist, z. B.:

- „Ermittlung und Priorisierung der → *kritischen Qualitätsattribute* eines bestimmten Produktes“

- "Determination of the aspects for a certain manufacturing process which require a → *process validation*, and the required extend of the validation study"
- "Definition whether additional controls should be put in place as part of the ongoing process verification"
- "Definition whether a certain change of the process causes new risks which make a → *validation necessary*"
- "Definition whether there are new risks associated with the alternative site establishing the manufacturing process, which have not or have not been sufficiently studied in the → *validation* at the other site and which therefore make a re-validation necessary"

The product and process must both be clearly identified (e.g. via reference to the relevant specifications or master batch records).

The **procedures** for the QRM process should clearly include the elements → *risk identification*, → *risk analysis* (determination of the severity of the identified risks) and → *risk assessment*.

The → *risk identification* should be performed such that the potential → *critical quality attributes*, process parameters, material attributes and environmental conditions are captured entirely with appropriate confidence.

The result of the → *risk identification* should be used to identify potential weaknesses in the → *process design* (risk of high variability of critical parameters) and the routine control strategy (risk of insufficient monitoring/avoidance of unacceptable process or quality variations) and address these in the → *risk analysis*.

During the → *risk analysis* the identified risks are to be quantified with respect to their risk level (e.g. using "risk priority numbers") or at least categorized accordingly (e.g. "other/major/critical").

When determining the level of the risk it should also be considered how capable the associated routine control measures (e.g. in-process controls) are at recognizing and/or reducing the risk.

- „Ermittlung der Aspekte des jeweiligen Herstellprozesses, die der → *Prozessvalidierung* bedürfen, und der benötigten Tiefe der Validierungsuntersuchungen“
- „Feststellung, ob im Rahmen der fortgesetzten Prozessverifikation zusätzliche Kontrollen erforderlich sind“
- „Feststellung, ob sich durch eine bestimmte Änderung des Prozesses neue Risiken ergeben, die der → *Validierung* bedürfen“
- „Feststellung, ob es neue Risiken in dem von einem anderen Standort übernommenen Herstellprozess gibt, die nicht/nicht ausreichend in der vom anderen Standort erhaltenen → *Validierung* adressiert wurden und deshalb einer Revalidierung bedürfen“

Produkt und Prozess müssen jeweils eindeutig bezeichnet sein (z. B. per Referenzierung auf entsprechende Spezifikationen bzw. Herstellvorschriften).

Der **Ablauf** des QRM-Prozesses sollte erkennbar die Elemente → *Risikoidentifizierung*, → *Risikoanalyse* (Bestimmung der Schwere der identifizierten Risiken) und → *Risikobewertung* beinhalten.

Die → *Risikoidentifizierung* sollte so durchgeführt werden sein, dass die potenziell → *kritischen Qualitätsattribute*, Prozessparameter, Materialeigenschaften und Umgebungsbedingungen mit angemessener Sicherheit vollständig erfasst wurden.

Als Ergebnis der → *Risikoidentifizierung* sollten mögliche Schwachstellen des → *Prozessdesigns* (Risiko hoher Variabilitäten bei kritischen Parametern) und der Routinekontrollstrategie (Risiko der ungenügenden Erfassung/Vermeidung unakzeptabler Prozess- oder Produktqualitätschwankungen) erkannt und der → *Risikoanalyse* zugeführt werden.

In der → *Risikoanalyse* sollen die identifizierten Risiken hinsichtlich ihrer Risikohöhe (z. B. mittels „Risikoprioritätszahlen“) quantifiziert oder zumindest kategorisiert werden (z. B. „sonstig/schwerwiegend/kritisch“).

Bei der Bestimmung einer Risikohöhe sollte auch die Fähigkeit der zugehörigen Routinekontrollmaßnahmen (z. B. Inprozesskontrollen) abgeschätzt werden, das Risiko zu erkennen und/oder zu mindern.

Lack of confidence in assigning the level due to knowledge gaps, questionable data quality or similar concerns should be made evident in the → *risk analysis*.

During the → *risk evaluation* it should be defined for each risk analysed whether validation is required and how strongly the risk should be addressed. When defining these responses the level of confidence in the data quality should be reflected appropriately. The → *risk evaluation* should be suitable for use to establish the validation protocol.

It should also be visible which parameters do not require → *validation* including the justification if the evaluation is not self-explanatory for persons familiar with the pharmaceuticals industry.

Unsicherheiten der Einstufung aufgrund von Wissenslücken, fraglicher Datenqualität o. ä. sollten als solche in der → *Risikoanalyse* kenntlich gemacht werden.

In der → *Risikobewertung* soll für jedes analysierte Risiko festgestellt werden, ob Validierungsbedarf besteht und ggf. wie eingehend das betreffende Risiko adressiert werden sollte. Bei der Festlegung sollten Unsicherheiten über die Datenlage angemessen berücksichtigt werden. Die → *Risikobewertung* sollte als Vorlage zur Aufstellung des Validierungsplans geeignet sein.

Es sollte auch erkennbar sein, für welche Parameter keine → *Validierung* für erforderlich gehalten wird, ggf. inkl. Begründung, soweit die Bewertung für pharmazeutisch Vorgebildete nicht selbsterklärend ist.

d) QRM Principle “The Level of Effort Should be Commensurate with the Level of Risk”

The methods and tools used for the → *risk assessment* should be selected based on the criticality of the manufacturing process being studied.

Using forms may require more effort, but these also minimize the risk of false interpretations. They are required especially in the following situations:

- High criticality of the product (e.g. medicinal products with narrow therapeutic index, biotechnology-derived products)
- Novelty of the product and/or the manufacturing process for the site (→ limited clinical or technical experience)
- Highly complex manufacturing processes (→ multiple opportunities for interactions between parameters, resulting limitations of process understanding)
- Medicinal products manufactured in large quantities (→ *potential hazard* to larger number of patients due to unknown quality defects; → *potential accumulation* of negative quality impact effects in cases of chronic therapies)

When performing the → *risk identification* for critical medicinal products in this sense, methods are to be used which,

- provide a high likelihood of not allowing any potential risks to be overlooked,

d) QRM-Prinzip „Grad des Aufwandes im Einklang mit dem Grad des Risikos“

Die Methoden und Werkzeuge, die zur → *Risikobeurteilung* eingesetzt wurden, sollten in Abhängigkeit von der Kritikalität des betrachteten Herstellprozesses ausgewählt worden sein.

Formalere – und damit aufwändiger, aber die Gefahr von Fehleinschätzungen mindernde – Methoden sind insbesondere in folgenden Fällen erforderlich:

- hohe Kritikalität des Produktes (z. B. Präparate mit geringer therapeutischer Breite, Biotechnologika)
- Neuartigkeit des Produktes und/oder des Herstellprozesses für den Standort (→ geringe klinische bzw. technische Erfahrung)
- hohe Komplexität der Herstellung (→ viele Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen Parametern; daraus resultierend ein eingeschränktes Prozessverständnis)
- in großen Mengen hergestellte Präparate (→ mögliche Gefährdung großer Patientenzahlen durch unerkannte Qualitätsdefekte; → mögliche Akkumulation negativer Qualitätseffekte bei chronischen Therapien)

Für die → *Risikoidentifizierung* sollten bei diesem Sinne kritischen Präparaten Methoden eingesetzt werden,

- die eine hohe Wahrscheinlichkeit bieten, dass keine potenziellen Risiken übersehen werden

- are able to recognize risk associated with **interactions** between parameters,
- are able to recognize risks which may **accumulate** over multiple process steps.⁷¹

The converse also applies, such that for therapeutically non-critical medicinal products manufactured using simple and well known and understood processes can be assessed sufficiently using informal → *risk identification methods* (e.g. brainstorming using process maps).

For a → *risk analysis* it may also be sufficient to assemble a risk management team composed of well-versed experts and to use non-formalized risk management tools (e.g. Preliminary Hazard Analysis, PHA), which only provides a categorisation of the identified risks either as "critical" or "non-critical".

For critical medicinal products (see above), however, formal analysis procedures should be used which provide a high degree of confidence that the risk analyses, prioritisations and, as applicable, risk filtering are appropriate with respect to patient safety (e.g. FMEA, HACCP, FTA).

e) QRM Principle "Risk Assessment Integrated into the Company's QM System"

As for all other quality relevant procedures, the same general requirements for document management, change control, deviation management, data integrity assurance, traceability and quality oversight apply to risk management processes and their individual phases.

Based on the documentation, the steps involved in the risk management process, compliance with internal regulations regarding → *quality risk management* and → *process validation*, the knowledge base used, the assessments made and the conclusions taken should be understandable for persons with basic pharmaceutical experience.

Properly executed risk management processes are only possible when the available knowledge concerning the manufacturing process is reflected completely in the assessment.

- mit denen auch Risiken durch **Wechselwirkungen** zwischen Parametern erkannt werden können
- mit denen auch Risiken erkannt werden, die über mehrere Prozessstufen **akkumulieren** können⁷²

Umgekehrt kann dies bei therapeutisch unkritischen Präparaten, die auf einfache, im Prinzip bekannte und verstandene Weise hergestellt werden, bedeuten, dass auch informelle Methoden zur → *Risikoidentifizierung* (z. B. Brainstorming anhand von 'Process maps') ausreichen.

Auch bei der → *Risikoanalyse* kann es ausreichen, dass ein aus erfahrenen Experten zusammengesetztes Risikomanagementteam mit nichtformalisierten Risikomanagement-Werkzeugen (z. B. 'Preliminary Hazard Analysis', PHA) lediglich eine Kategorisierung der identifizierten Risiken als „kritisch“ und „nicht kritisch“ vornimmt.

Bei kritischen Präparaten hingegen (s. o.) sind formale Analyseverfahren anzuwenden, die einen hohen Grad an Sicherheit bieten, dass die vorgenommenen Risikoeinstufungen, Priorisierungen und ggf. Risikofilterungen im Hinblick auf die Patientengesundheit angemessen sind (z. B. FMEA, HACCP, FTA).

e) QRM-Prinzip „Risikobeurteilung eingebunden in das QM-System der Firma“

Für Risikomanagementprozesse und ihre Teilphasen gelten in gleicher Weise wie für alle qualitätsrelevanten Abläufe die allgemeinen Anforderungen an das Dokumentenmanagement, an die Änderungskontrolle, an den Umgang mit ungeplanten Abweichungen von Vorgaben, an die Sicherstellung der Datenintegrität, an die Rückverfolgbarkeit und an die Aufsicht durch die Qualitätssicherungseinheit.

Der Ablauf des Risikomanagementprozesses, die Einhaltung der firmeninternen Regelungen zum → *Qualitätsrisikomanagement* und zur → *Prozessvalidierung*, die verwendete Wissensbasis, getroffene Bewertungen und gezogene Schlussfolgerungen sollten für pharmazeutisch Vorgebildete anhand der Dokumentation nachvollziehbar sein.

Sachgerecht durchgeführte Risikomanagementprozesse setzen voraus, dass das zu dem untersuchten Herstellungsprozess vorhandene Wissen umfassend in die Betrachtungen eingeflossen ist.

2.5.9 Approaches for and Planning of Initial Process Validations

Initial → *process validations* are generally to be planned such that the release of product for the market does not begin until the → *process validation* has been completed (→ *prospective validation*).

→ *Concurrent validation* is only allowed in exceptional situations (see details Section 2.5.12); **retrospective** validation is **no** longer permissible.

Depending on the selected validation approach, the following information should be reflected in a validation protocol:

- Precise name of the product and manufacturing process which is to be validated (document numbers of the specifications and the master batch record),⁷³
- Responsible personnel,
- Reason for the → *process validation*,
- As applicable, statement of the obligations stemming from the registration which are to be reflected (e.g. process validation scheme, so-called follow-up stability testing),
- Statement whether the validation batches are intended for market release, if applicable,
- Validation approach – prospective or concurrent,
 - If applicable, justification for → *concurrent validation* (see notes regarding permissibility in Section 2.5.12)
- Type of validation approach selected (traditional, continuous process verification or hybrid; see Section 2.3)
(Reviewer's remark: In the German version there is a mistake as they use the German expression for ongoing process verification instead of continuous process verification).
- Listing of the medicinal product's → *critical quality attributes*,
- Including source of information

2.5.9 Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen

Initiale → *Prozessvalidierungen* sind grundsätzlich so zu planen, dass das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erst beginnt, wenn die → *Prozessvalidierung* abgeschlossen ist (→ *prospektive Validierung*).

Eine → *begleitende* (,concurrent') Validierung ist nur in Ausnahmefällen möglich (Details siehe Abschnitt 2.5.12), eine **retrospektive** Validierung ist **nicht** mehr statthaft.

Unabhängig von dem gewählten Validierungsansatz sollten aus einem Validierungsplan (,validation protocol') folgende Informationen hervorgehen:

- genaue Bezeichnung des Produktes und des Herstellprozesses, der validiert werden soll (Dokument-Nummern der Spezifikationen und der Herstellvorschrift/des Master Batch Records)⁷⁴
- personelle Verantwortlichkeiten
- Anlass der → *Prozessvalidierung*
- ggf. Nennung der Verpflichtungen aus der Zulassung, die zu berücksichtigen sind (z. B. ,Process Validation Scheme', sog. ,Follow-up'-Stabilitätsprüfungen)
- Angabe, inwieweit beabsichtigt ist, Validierungschargen für den Verkehr freizugeben
- Herangehensweise prospektiv oder begleitend
- ggf. Begründung für die → *begleitende Validierung* (Hinweise zur Zulässigkeit siehe Abschnitt 2.5.12)
- Art des Validierungsansatzes (traditionell, fortgesetzte Prozessverifikation oder Hybrid; siehe Abschnitt 2.3)
- Angabe der → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels
- inkl. Quellenangabe der Information

- Listing of the → *critical process parameters* and → *critical material attributes* for raw materials, packaging materials and intermediates,
 - Including source of information
- Document no. reference to the → *risk assessment* on which the validation design is based (for cases where the → *risk assessment* is not included in the validation protocol itself),
 - Number of validation batches which are to be manufactured and tested sequentially,
 - Including justification for the number of batches, if applicable, also including justification for usage of a → *bracketing* approach (expectations for content, see Section 2.5.9.1)
 - As appropriate,⁷⁵ including the listing of the proposed batch size (see Section 2.5.9.2)
 - Listing of the facilities and equipment to be used for manufacturing (if not given in the master batch record),
 - Statement of the prerequisites to be met for performing the → *validation* (cf. Section 2.5.7),
 - Qualification status of the raw material suppliers,
 - Calibration and qualification status of the equipment to be used (production and QC),
 - Validation status of the quality-relevant IT systems to be used,
 - Validation status of the test methods to be used,
 - Procedures to employ for simulating routine conditions during the manufacture of the validation batches (expected contents, see Section 2.5.9.3),
 - Nature and scope of additional testing above and beyond routine testing (sample testing, data collection, data analysis; see expectations for content in Section 2.5.9.4),
 - Angabe der → *kritischen Prozessparameter* und → *kritischen Materialeigenschaften* von Ausgangsmaterialien, Packmitteln und Zwischenprodukten
 - inkl. Quellenangabe der Information
 - Dokument-Nr. der → *Risikobeurteilung*, auf der das Validierungsdesign beruht (sofern die → *Risikobeurteilung* nicht im Validierungsplan selbst enthalten ist)
 - Anzahl der ‚Validierungschargen‘, die aufeinanderfolgend hergestellt und geprüft werden sollen
 - inkl. Begründung der Chargenanzahl; ggf. Angabe, wenn ein → ‚Bracketing‘-Ansatz vorgesehen ist, ebenfalls inkl. Begründung (inhaltliche Erwartung hierzu siehe Abschnitt 2.5.9.1)
 - ggf.⁷⁶ inkl. Angabe der vorgesehenen Chargengrößen (siehe Abschnitt 2.5.9.2)
 - Bezeichnung der für die Herstellung genutzten Räumlichkeiten und Ausrüstung (soweit nicht aus Herstellungsvorschrift/‘Master Batch Record‘ hervorgehend)
 - Angaben zur Erfüllung der Voraussetzungen für die → *Validierung* (vgl. Abschnitt 2.5.7)
 - Qualifizierungsstatus der Lieferanten von Ausgangsmaterialien
 - Kalibrierungs- und Qualifizierungsstatus der zu verwendenden Ausrüstung (Produktion und QC)
 - Validierungsstatus der zu verwendenden qualitätsrelevanten IT-Systeme
 - Validierungsstatus der zu verwendenden Prüfmethoden
 - Verfahren zur Simulation der Routinebedingungen bei der Herstellung der Validierungschargen (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.3)
 - Art und Umfang der zusätzlich zu den Routinekontrollen vorgesehenen Prüfungen (Probenuntersuchungen, Datenerfassungen, Datenauswertungen; inhaltliche Erwartungen hierzu siehe Abschnitt 2.5.9.4)

- Detailed sampling plan for the additional samples (potentially as a separate document),
 - Sample type, frequency and time points, sampling procedures (see expectations for content in Section 2.5.9.5),
- Test methods to be applied for testing the validation samples, method to be used for the collection of additional data,
- Procedure for analysing the data collected,
 - Including the data collected as part of routine controls,
 - Including the statistical methods to be applied as applicable,
- Acceptance limits for the executed additional testing including justification (see expectations for content in Section 2.5.9.6),
- Instructions for executing, evaluating and documenting the validation runs including the assurance of the data integrity and handling of potentially occurring deviations from the requirements (if not already included in an SOP),
- Instructions regarding the generation of the report after completion of the → validation, as appropriate (see Section 2.5.11),
- Approval of the validation protocol by the responsible persons.

Each of the individual aspects of the validation protocol is coupled to expectations, which are discussed in the following.

2.5.9.1 *Number of Validation Batches, Bracketing*

The number of validation batches is to be determined using a risk-based approach and justified in writing.

Depending on the validation approach for initial validations the rules mentioned in Section 2.3.2 (traditional validation) or 2.3.3 (continuous process verification) should be observed.

- detaillierter Probenahmeplan für die zusätzlichen Untersuchungsmuster (ggf. als separates Dokument)
- Art der Proben, Häufigkeit und Zeitpunkte, Probenahmeverfahren (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.5)
- zu verwendende Prüfmethoden für die Untersuchung von Validierungsmustern/zu verwendende Verfahren für zusätzliche Datenerfassungen
- Verfahren zur Auswertung der erhobenen Daten
 - inkl. Berücksichtigung der durch die Routinekontrollen anfallenden Daten
 - ggf. inkl. Angabe der verwendeten statistischen Methoden
- Akzeptanzlimits für die durchgeführten zusätzlichen Prüfungen, inkl. Begründung (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.6)
- Angaben zur Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Validierungsläufe, inkl. Sicherstellung der Datenintegrität und Umgang mit evtl. vorfallenden Abweichungen von den Vorgaben (soweit nicht bereits in einer Standardverfahrensanweisung geregelt)
- ggf. Anweisungen zur Berichterstattung nach Abschluss der → Validierung (siehe Abschnitt 2.5.11)
- Genehmigung des Validierungsplans durch verantwortliche Personen

An einzelne Aspekte des Validierungsplans sind inhaltliche Erwartungen geknüpft, die im Folgenden erläutert werden.

2.5.9.1 *Anzahl der Validierungschargen, 'Bracketing'*

Die Anzahl der Validierungschargen ist risikobasiert festzulegen und schriftlich zu begründen.

Bei initialen Validierungen sollten je nach gewähltem Validierungsansatz die in Abschnitt 2.3.2 (traditionelle Validierung) bzw. 2.3.3 (kontinuierliche Prozessverifikation) genannten Regeln beachtet werden.

If a → *bracketing* concept (cf. Section 2.5.4) is followed, this should also be justified and to be complemented by an appropriate programme of ongoing process verification (cf. Section 2.5.13).

In cases of re-validation performed after changes to manufacturing processes or transfer of processes from other manufacturing sites, the requirements presented in Section 2.5.14 are to be followed.

Underpinning the considerations for determining the number of batches studied, the purpose of the study should be kept in mind that the → *validation* serves to provide an adequate quantity of data supporting the conclusion that the process is in a → *state of control* and thereby permit using the process for routine commercial production.

It is accepted that the amount of knowledge concerning the quality capabilities of the process to be gained by an initial → *process validation* utilising a limited number of batches may **not** be adequate to ensure a → *state of control* from the beginning.

The number of batches should be at least great enough to provide confidence for release of the initial batches for market use after completion of the → *validation* with the support of the additional ongoing process verification controls in place, which provide a high level of confidence that an adequate product quality is proven.

2.5.9.2 Batch Size of Validation Batches

As a rule, → *process validation* is to be performed at **commercial** production scale.

If the approved master batch record allows for a **range** of batch sizes, → *bracketing* principles should be applied (see Sections 2.5.4 and 2.5.9.1).

For cases of → *continuous manufacturing* the batch size should be declared in the context of the definition of a batch, as provided in the registration.

Ein evtl. verfolgtes → *Bracketing*-Konzept (vgl. Abschnitt 2.5.4) ist ebenfalls zu begründen und ggf. um ein geeignetes Programm zur ‚fortgesetzten Prozessverifikation‘ (vgl. Abschnitt 2.5.13) zu ergänzen.

Im Falle von erneuten Validierungen nach Änderungen von Herstellprozessen oder bei Übernahme von Prozessen von anderen Produktionsstätten sollten die Hinweise in Abschnitt 2.5.14 beachtet werden.

Bei allen Überlegungen zur Festlegung der Anzahl geprüfter Chargen sollte das Ziel sein, durch die → *Validierung* eine ausreichende Datengrundlage für die Schlussfolgerung zu schaffen, dass mit Aufnahme der Routineproduktion der Prozess im ‚Zustand der Beherrschung‘ (→ ‚*state of control*‘) ist.

Es ist akzeptiert, dass das in einer initialen → *Prozessvalidierung* mit einer begrenzten Anzahl Chargen gewonnene Wissen um die Qualitätsfähigkeit des Prozesses unter Umständen noch **nicht** ausreicht, von Beginn an einen → ‚*state of control*‘ sicherzustellen.

Die Chargenanzahl sollte jedoch mindestens so hoch sein, dass Gewissheit darüber erzielt werden kann, dass die ersten nach Abschluss der → *Validierung* für den Verkehr freigegebenen Chargen zumindest mit Hilfe zusätzlicher Kontrollen im Rahmen der ‚fortgesetzten Prozessverifikation‘ mit hoher Sicherheit eine nachgewiesen ausreichende Produktqualität aufweisen werden.

2.5.9.2 Chargengröße der Validierungsscharen

Die → *Prozessvalidierung* ist grundsätzlich im **kommerziellen** Maßstab durchzuführen.

Sofern das zugelassene Herstellungsverfahren einen Chargengröße**bereich** vorsieht, sind die Prinzipien des → *Bracketing*‘ anzuwenden (siehe Abschnitte 2.5.4 und 2.5.9.1).

Im Falle einer → *kontinuierlichen Herstellung* sollte die Chargengröße in Anlehnung an die in der Zulassung gegebene Definition einer Charge festgelegt werden.

2.5.9.3 *Simulation of Routine Manufacturing Conditions for Validation Batches*

The manufacture of validation batches should be conducted as close to those conditions which are typical for routine manufacturing. The expected routine variations should be included as completely as possible in the → validation.

On the one hand, this means that the manufacture of the validation batches should be performed **by production personnel**, who will also be involved later in routine production.

Technicians from research and development departments should fulfil only a supporting role as required.

So-called '**challenge tests**' (tests performed across the ranges of conditions given in the master batch records) can be helpful. These should not be performed as so-called 'edge of failure experiments' (trials with a high risk of batch rejection). It is to be assumed that → *proven acceptable ranges*(PAR)⁷⁷ and, potentially → *design spaces*, have already been determined during process development.

Plannable variations in manufacturing conditions should be defined as possible in advance as part of the validation protocol. Without claiming to be comprehensive, the following aspects should be considered:

- Usage of different API lots and, as applicable, further raw materials,
- Usage of multiple alternative equipment units (if available for selection in a process step),
- Variation of process parameters over the ranges of settings permitted according to the master batch record,⁷⁹
- Variation of intermediate hold times for prepared raw materials and intermediates,
- Variation of environmental conditions (e.g. temperature, rel. humidity),

2.5.9.3 *Simulation der Routinebedingungen bei der Herstellung der Validierungsscharen*

Die Herstellung der Validierungsscharen soll möglichst unter Bedingungen durchgeführt werden, die für die zukünftige Routineproduktion typisch sind. In der Routine zu erwartende Variationen sollen möglichst weitgehend in der → *Validierung* abgebildet werden.

Das bedeutet zunächst, dass die Herstellung der Validierungsscharen **durch Produktionspersonal** erfolgen soll, das später auch mit der Routineherstellung befasst sein wird.

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen von Forschungs- und Entwicklungsabteilungen sollen bei Bedarf lediglich unterstützend tätig werden.

Sogenannte '**Challenge-Tests**' (Prüfungen unter gemäß Herstellungsanweisung noch zulässigen Randbedingungen) können hilfreich sein. Es sollen jedoch keine sogenannten 'edge of failure'-Experimente (Versuche mit einem hohen Risiko des Chargenverlustes) durchgeführt werden (davon ausgehend, dass → *'Proven Acceptable Ranges'*(PAR)⁷⁸ und ggf. → *'Design Spaces'* bereits im Rahmen der Entwicklung des Prozesses ermittelt wurden).

Planbare Variationen der Herstellungsbedingungen sollen nach Möglichkeit im Vorhinein im Validierungsplan festgelegt werden. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Verbindlichkeit sollten z. B. folgende Aspekte in Betracht gezogen werden:

- Einsatz verschiedener Chargen des Wirkstoffes und ggf. von anderen Ausgangsmaterialien
- Einsatz verschiedener Maschinen (sofern für einen Prozessschritt aus mehreren vorhandenen ausgewählt werden kann)
- Variationen von Prozessparametern, für die in der Herstellungsvorschrift zulässige Einstellbereiche angegeben sind⁸⁰
- Variationen von Stand- und Haltezeiten von bereitgestellten Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten
- Variationen der Umgebungsbedingungen (z. B. Temperatur, rel. Luftfeuchte)

- If shift operation is planned for routine manufacturing: production in different shifts including the night shift.

Whenever variations in the manufacturing conditions cannot be arranged or planned in advance (e.g. because these are dependent upon ambient conditions), at a minimum, these should be recorded and assessed in the validation report reflecting how broadly these cover the expected ranges in routine production.

2.5.9.4 Nature and Scope of Additional Testing

It is to be assumed that the regularly planned tests for routine production will be conducted on the validation batches as a matter of course.

The additional tests included should be chosen based on the results of the → *risk assessment* (cf. Section 2.5.8), and these should assist to detect potential gaps in the routine control strategy.

The variability of the critical process parameters and quality attributes should be monitored within the batches and from batch to batch.

The additional testing may include tests which are already selected for routine manufacturing but performed at an increased frequency, or tests which are not performed at all in routine production.

These tests may include:

- Physico-chemical, biological, microbiological or sensoric testing at various manufacturing stages,
- Including testing of expiration and hold time stability,⁸¹
- Collection of data from process and environmental monitoring systems,
- Evaluation of data (e.g. counts of specific occurrences, calculation of statistical parameters regarding location and variability of the process, trend analyses, batch comparisons).

- wenn für die Routineherstellung ein Mehrschichtbetrieb vorgesehen ist: Herstellung in verschiedenen Schichten einschließlich der Nachschicht

Soweit Variationen der Herstellungsbedingungen nicht im Vorhinein planbar sind (z. B. weil sie vom Außenklima abhängig sind), sollten sie zumindest während der Herstellung erfasst und im Validierungsbericht bewertet werden, wie weitgehend das in der Routine erwartbare Spektrum simuliert werden konnte.

2.5.9.4 Art und Umfang der zusätzlichen Prüfungen

Es wird davon ausgegangen, dass die für die Routineproduktion ohnehin vorgesehenen Prüfungen auch für die Validierungschargen ausgeführt werden.

Die darüber hinausreichenden Prüfungen sollen basierend auf dem Ergebnis der → *Risikobeurteilung* festgelegt werden (vgl. Abschnitt 2.5.8) und helfen, potenzielle Lücken in der Routinekontrollstrategie aufzudecken.

Es sollten die Schwankungen der kritischen Prozess- und Qualitätsparameter sowohl innerhalb einer Charge als auch die von Charge zu Charge (Intra- als auch Interchargenvariabilitäten) erfasst werden.

Es kann sich um Prüfungen handeln, die ohnehin in der Routineherstellung vorgesehen sind, aber in größerer Häufigkeit vorgenommen werden, oder auch um Prüfungen, die in der Routine gar nicht vorkommen.

Prüfungen können dabei sein:

- physikalisch-chemische, biologische, mikrobiologische oder sensorische Untersuchungen auf verschiedenen Herstellungsstufen
 - einschließlich Haltbarkeits- und Standzeitprüfungen⁸²
- Datenerfassungen von Prozess- und Umgebungsparametern
- Datenauswertungen (z. B. Zählungen bestimmter Vorkommnisse, Berechnungen von statistischen Parametern zur Prozesslage und -streuung, Trendermittlungen, Chargenvergleiche)

If not already derivable from the → *risk assessment* (Section 2.5.8), the rationale for the type and scope of the testing should be justified.

If **no** further testing is planned beyond routine controls, this should also be justified.

If → *concurrent process validation* is planned (release of individual validation batches prior to completion of the validation), additional testing of the impacted batches may be required. The testing scope should be defined and also justified.

2.5.9.5 Sampling Plan

All the samples required for routine manufacturing according to standard procedures should also be taken and analysed as part of manufacturing the validation batches.

All the **additional** sample testing reflected in the validation protocol are to be defined in a plan (which may be a part of the validation protocol or a separate document) including the type of sample to take, the number of samples, the time point for removal and if appropriate, the sampling procedure.⁸³

Execution of the sampling is to be documented in a manner which indicates if the requirements have been fulfilled. For this reason, the sampling plan is typically established as a form.

The sampling schemes should be adapted to meet the test purpose and provide a high probability of capturing the potential → *worst cases* expected in routine production. For example, it should be taken into consideration whether the following possibilities are implemented:

- Test of homogeneity, e.g. assay of powder blends, and core tablets not executed as random samples from the bulk, but scheduled across the machine run time to identify segregation trends,
- For sterilisation processes, include pre-defined cold and hot spots (locations with lowest and highest sterilisation temperatures),
- Determine potential inhomogeneity in residual humidity in granulates,

Soweit nicht bereits aus der → *Risikobeurteilung* (Abschnitt 2.5.8) ableitbar, sollte die Rationale für Art und Umfang der Prüfungen erläutert werden.

Wenn außer den Routinekontrollen **keine** weiteren Prüfungen vorgesehen werden, sollte auch dies begründet werden.

Ist eine → *begleitende Validierung* vorgesehen (Freigabe von einzelnen Validierungschargen vor Abschluss der Validierung), sind ggf. weitere Prüfungen an den betroffenen Chargen erforderlich. Der Prüfumfang ist festzulegen und ebenfalls zu begründen.

2.5.9.5 Probenahmeplan

Alle Proben, die im Rahmen einer Routineherstellung gemäß Standardvorgaben genommen werden, sollen auch im Zuge der Herstellung der Validierungschargen gezogen und untersucht werden.

Für die gemäß Validierungsplan vorgesehenen **zusätzlichen** Probenuntersuchungen sind die Art der zu entnehmenden Proben, ihre Anzahl, Zeitpunkte ihrer Entnahme und ggf. das Probenahmeverfahren⁸⁴ in einem Plan (der Teil des Validierungsplans oder ein selbständiges Dokument sein kann) festzulegen.

Die Probenahme ist in einer Weise zu dokumentieren, aus der erkenntlich wird, ob die Vorgaben eingehalten wurden. Aus diesem Grund wird der Probenahmeplan häufig als Protokollvorlage gestaltet.

Die Probenahmeschemata sollten an den Untersuchungszweck angepasst sein und eine hohe Wahrscheinlichkeit bieten, dass auch in der Routine potenziell vorkommende → „worst cases“ erfasst werden. Zum Beispiel sollten folgende Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden:

- bei Prüfung der Homogenität, z. B. des Gehalts von Pulverabfüllungen und -verpressungen keine Zufallsstichprobe aus der Gesamtmenge, sondern maschinenlaufzeitbezogene Probenahme, um Entmischungstrends erfassen zu können
- bei Sterilisationen inkl. Beprobung von zuvor identifizierten cold und hot spots (Orte mit der niedrigsten bzw. höchsten Sterilisationstemperatur)
- Erfassung potenzieller Feuchtigkeitsnester bei Granulaten

- Monitor filling and compression runs including the fore-running and caster phases as well as interruptions,
- Samples taken with the purpose of testing microbiological quality should comply with maximal processing time or maximum hold time for intermediates.
- Abfüllungen und Tablettierungen inkl. Anlauf- und Auslaufphasen, Unterbrechungen
- bei Proben, die für die Überprüfung der mikrobiologischen Qualität gezogen werden, sollten die maximale Prozessdauer, maximale Haltezeiten von Zwischenprodukten berücksichtigt werden

2.5.9.6 Determination of Acceptance Criteria

→ *Acceptance criteria* for the results of additional testing performed as part of a → *validation* should be determined based on risks and justified.

'Risk based' means that the acceptance limits should be tightened more with increasing criticality of the impacted quality attribute with regard to patient safety and/or the greater the influence the variation of a process parameter has on a CQA.

2.5.10 Execution of Process Validations

→ *Process validations* are to be executed fully and completely according to the requirements of the QA system, the → *validation master plan* and the product-specific validation protocol and to be documented. It must be evident from the documentation that the requirements have been upheld. Recorded data must be traceable back to the raw data (e.g. electronic log files), and (statistical) calculations must be methodically and numerically traceable.

Deviations from the requirements are to be documented and investigated, thereby enabling an assessment.

2.5.11 Validation Report and Release of Processes for Routine Production

After conclusion of the → *validation* a validation report is to be written, which includes at least the following information:

- Precise name of the product and the processes that have been validated (or in cases of → *bracketing*, the processes for which the → *validation* applies),
- Title of the validation protocol on which the report is based,

2.5.9.6 Festlegung von Akzeptanzkriterien

→ *Akzeptanzkriterien* für Ergebnisse von zusätzlichen Prüfungen, die im Rahmen der → *Validierung* ausgeführt werden, sollen risikobasiert festgelegt und begründet werden.

'Risikobasiert' bedeutet, dass die Akzeptanzlimits umso enger gefasst werden sollten, je kritischer ein betroffenes Qualitätsattribut für die Patientengesundheit ist und/oder je stärker ein CQA durch Variationen eines betrachteten Herstellungsparameters beeinflusst wird.

2.5.10 Durchführung von Prozessvalidierungen

→ *Prozessvalidierungen* sind entsprechend den Vorgaben des QS-Systems, des → *Validierungsmasterplans* und des produktspezifischen Validierungsplans vollständig auszuführen und zu dokumentieren. Die Einhaltung der Vorgaben muss aus der Dokumentation nachvollziehbar sein. Protokollierte Daten müssen ggf. auf ihre Rohdaten (z. B. elektronische log files) rückführbar, (z. B. statistische) Berechnungen müssen methodisch und zahlenmäßig nachprüfbar sein.

Abweichungen von den Vorgaben sind zu dokumentieren und zu untersuchen, um eine Bewertung zu ermöglichen.

2.5.11 Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung

Nach Abschluss der → *Validierung* ist ein Validierungsbericht zu erstellen, der zumindest folgende Angaben enthalten sollte:

- genaue Bezeichnung des Produktes und des Prozesses, der validiert wurde (bzw. – im Falle von → *'Bracketing'* – der Prozesse, für die die → *Validierung* gilt)
- Bezeichnung des Validierungsplans, auf den sich der Bericht bezieht

- Statement whether the → *validation* was executed according to protocol or which deviations have occurred, as applicable,
 - Including statement confirming degree of compliance that all prerequisite qualifications and (method or computer) validations were completed,
 - As appropriate, a separate statement confirming whether registration requirements for → *validation* have been upheld,
 - List of validation batches manufactured and tested (for clear identification also stating the master batch record document number),
 - Brief report concerning the production, especially with regard to special events and to what degree it was possible to simulate routine conditions,
 - Summary and assessment of all data collected, including
 - Results of routine testing (raw material release testing data relevant for the → *validation*, in-process controls, release testing, environmental monitoring, among others),
 - Results of additional testing according to the validation protocol,
 - Statement of the data sources (reference numbers of documents, storage location of original raw data),
 - Statement whether the predefined → *acceptance criteria* were upheld,
 - Evaluation of the validation results including justification,
 - Including scientifically based assessment of every deviation which occurred with respect to the influence on the final result,
 - Decision if the manufacturing process is released for production,
 - Statement whether the validation batches may be or have been released for marketing purposes,
 - Recommendation of specific actions to ensure the process' validated status is upheld, e.g.:
 - Feststellung, ob die → *Validierung* plangemäß ausgeführt wurde, ggf. welche Abweichungen es gegeben hat
 - inkl. Feststellung, inwieweit alle vorgelagerten Qualifizierungen und (Methoden-, Computer-)Validierungen vollständig ausgeführt waren
 - ggf. separate Feststellung, ob Zulassungsvorgaben zur → *Validierung* eingehalten wurden
 - Bezeichnung der Validierungschargen, die hergestellt und geprüft wurden (zur eindeutigen Identifizierung ggf. Angabe der Dokument-Nummern der Herstellungsprotokolle)
 - kurzer Bericht über die Herstellung, insbesondere im Hinblick auf vorgefallene Besonderheiten und inwieweit es gelungen ist, Routinebedingungen zu simulieren
 - Zusammenstellung und Auswertung aller erhobenen Daten, inkl.
 - Ergebnisse der Routinekontrollen (für die → *Validierung* relevante Freigabedaten der Ausgangsmaterialien, Inprozesskontrollen, Freigabeuntersuchungen, Umgebungsmonitoring, u. a.)
 - Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen gemäß Validierungsplan
 - Angabe der Datenquellen (Referenznummern der Dokumente, wo die Originaldaten zu finden sind)
 - Feststellung, inwieweit die vorgegebenen → *Akzeptanzkriterien* eingehalten wurden
 - Bewertung der Validierungsergebnisse, inkl. Begründung
 - inkl. wissenschaftlich fundierte Bewertung jeder vorgefallenen Abweichung im Hinblick darauf, welchen Einfluss sie auf die Gesamtbewertung hat
 - Entscheidung, ob der Herstellungsprozess zur Verwendung frei ist
 - Angabe, inwieweit Validierungschargen für den Verkehr freigegeben werden sollen/ bereits freigegeben worden sind
 - Empfehlung spezifischer Maßnahmen zur Sicherstellung des validierten Status des Prozesses, z. B.:

- Necessary modifications to specifications, master batch records or test methods, (including commentary to what degree these changes would require a further → *validation*),
- Necessary (additional) testing to be performed during ongoing process verification,
- Continued monitoring of ongoing stability testing,⁸⁵
- Approval of the report by responsible persons.
- für erforderlich gehaltene Anpassungen von Spezifikationen, Herstell- und/oder Prüfvor- schriften (inkl. Kommentierung, inwieweit diese Änderungen wiederum einer erneuten → *Validierung* bedürfen)
- für erforderlich gehaltene (zusätzliche) Prü- fungen im Rahmen der ‚fortgesetzten Pro- zessverifikation‘
- Weiterverfolgung von noch laufenden Stabi- litätsprüfungen⁸⁶
- Genehmigung des Berichtes durch verant- wortliche Personen

2.5.12 Release of Validation Batches for Marketing

Validation batches may be released **after** conclu-
sion of the → *validation* for marketing purposes
as long as this has been reflected in the → *vali-
dation master plan* in advance and if all other con-
ditions for certification have been provided by the
qualified person.

Generally, batch release **before** conclusion of a → *prospective validation* should not be allowed, since it is not possible at this time to confirm the validity of the manufacturing process (e.g. batch-
to-batch variability) and thus a statement regarding the GMP compliance of the manufac-
turing cannot be confirmed.

A preliminary batch release (concurrent approach) can be considered in exceptional cases if the advantage for the patient (ensuring product supply) significantly outweighs the risks to the patient resulting from the incomplete → *validation*.

The objective to release batches prior to comple-
tion of the → *validation* is to be justified, to be
approved by authorised personnel and to be
made evident in the → *validation master plan*.

As required, additional data are to be generated in order to justify pharmaceutically a batch release in spite of an incomplete → *validation*. These and all other data generated as part of the validation up to this point are to be reported and presented to the responsible qualified person for certification.

2.5.12 Freigabe von Validierungsschagen zum Inverkehrbringen

Validierungsschagen können **nach** Abschluss der → *Validierung* zum Inverkehrbringen freige-
geben werden, sofern dies zuvor im → *Validierungsmasterplan* vorgesehen war und wenn alle sonstigen Voraussetzungen für eine Zertifizierung durch die Sachkundige Person gegeben sind.

Eine Chargenfreigabe **vor** Abschluss der → *prospektiven Validierung* soll normalerweise nicht erfolgen, da zu solch einem Zeitpunkt noch keine Aussage zur Validität des Herstellungspro-
zesses (z. B. Interchargenvariabilität) gemacht werden und somit die GMP-Konformität der Her-
stellung nicht bestätigt werden kann.

Eine vorzeitige Chargenfreigabe (begleitende Vorgehensweise) kann ausnahmsweise in Betracht gezogen werden, wenn eine Abwägung der Vorteile für den Patienten (Sicherstellung der Versorgung) und der Risiken für die Patientenge-
sundheit durch die nicht abgeschlossene → *Validierung* zu einem für den Patienten deut-
lich positiven Ergebnis kommt.

Die Absicht, Chargen vor Abschluss der → *Validierung* freizugeben, ist zu begründen, durch dazu autorisiertes Personal zu genehmi-
gen und im → *Validierungsmasterplan* kenntlich zu machen.

Es sind ggf. zusätzliche Daten zu erzeugen, um eine Chargenfreigabe trotz fehlender → *Validierung* pharmazeutisch rechtfertigen zu können. Diese und alle sonstigen im Rahmen der Validierung bis dahin erzeugten Daten müssen berichtet werden und der zuständigen Sachkun-
digen Person zur Zertifizierung vorliegen.

Justification for release of batches is more easily provided the more scientifically based it is on process understanding and experience.

In this sense, the release of validation batches produced as part of continuous process verification studies is more likely to be justifiable than the release of batches produced as part of a traditional → *validation*.

In the same manner, validation batches manufactured with processes differing only slightly from other well established historical processes are more likely to be appropriate for an early release than batches produced using manufacturing processes for which there is little established knowledge available.

As part of the risk evaluation, it is significant to evaluate how great the need is to perform an early release in order to ensure the patient supply with the medicinal product, how essential the involved medicinal product is, and whether the product can be replaced with another substitute medicinal product or therapeutic course.

2.5.13 Ongoing Process Verification

Ongoing process verification (OPV) is initiated for every manufacturing process after conclusion of the initial → *process validation* over the entire product → *lifecycle* up until the manufacturing is discontinued.

The obligation to perform OPV exists irrespective of which approach was taken for the initial → *validation*.

OPV has taken the place of periodic revalidation and it serves to ensure that the manufacturing processes are in a → *state of control* at all times.

Being in a → *state of control* means that the entirety of the controls performed as part of routine manufacturing result in appropriate → *process performance* and product quality. The → *process performance* is considered 'appropriate' if critical quality attributes, critical process parameters and critical material attributes of starting materials and intermediates vary within the pre-defined ranges.

Eine Chargenfreigabe ist umso eher zu rechtfertigen, je mehr sie wissenschaftlich fundiert, auf Prozessverständnis und auf Erfahrung mit dem Prozess gestützt ist.

In diesem Sinne ist die Freigabe von Validierungsschagen, die im Rahmen einer kontinuierlichen Prozessverifikation hergestellt wurden, tendenziell eher zu rechtfertigen, als die Freigabe von Chargen, die im Rahmen einer traditionellen → *Validierung* produziert wurden.

In gleicher Weise kommen Validierungsschagen, deren Herstellprozess nur wenig von anderen Prozessen abweicht, für die bereits eine umfangreiche positive Produktionshistorie vorliegt, tendenziell eher für eine vorzeitige Freigabe in Betracht als Chargen, über deren Herstellungsprozess noch wenige Kenntnisse vorliegen.

Für eine Risikoabwägung ist andererseits bedeutsam, inwieweit die vorzeitige Freigabe zur Sicherstellung der Patientenversorgung erforderlich ist, inwieweit es sich bei dem betreffenden Präparat um ein essenzielles Arzneimittel handelt und inwieweit es durch andere Präparate oder therapeutische Maßnahmen substituierbar ist.

2.5.13 Fortgesetzte Prozessverifikation (‘ongoing process verification’)

Eine fortgesetzte Prozessverifikation (im Folgenden OPV abgekürzt) ist für jeden Herstellungsprozess beginnend mit dem Abschluss der initialen → *Prozessvalidierung* über den gesamten → *Lebenszyklus* bis zur Einstellung der Herstellung durchzuführen.

Die Pflicht zur OPV besteht unabhängig davon, nach welchem Ansatz die initiale → *Validierung* durchgeführt wurde.

Die OPV ist an die Stelle der periodischen Revalidierung getreten und soll sicherstellen, dass sich der Herstellungsprozess jederzeit im ‘Zustand der Beherrschung’ (→ ‘*state of control*’) befindet.

→ ‘*State of control*’ bedeutet, dass die Gesamtheit der Kontrollen, die im Zusammenhang mit der Routineherstellung durchgeführt werden, eine angemessene → *Prozessleistung* und Produktqualität bewirken. ‘Angemessen’ ist eine → *Prozessleistung*, wenn kritische Produkteigenschaften, Prozessparameter und Eigenschaften von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten nur in einem vordefinierten Rahmen streuen.

To obtain information about the → *process performance* a **monitoring programme** should be established with which the product quality is tracked and potential process trends can be recognized. This monitoring programme should be based on a → *risk assessment* and be defined in writing (analogously to the → *validation master plan*, cf. Section 2.5.9).

The frequency of reporting the programme's results is also to be defined in the monitoring plan. The reporting frequency is to be defined in a risk-based manner such that knowledge gained from the programme which points to necessary measures to re-instate the → *state of control*, can be made available in a timely fashion.

The → *risk assessment* used to define the programme is to be established analogously to the description in Section 2.5.8 in a QRM compliant manner focusing on → *critical quality attributes*, critical process parameters and critical material attributes.

The scientific background used should include the development data, results of the initial → *validation* and the manufacturing history, if already available.

The goal of the risk assessment must be to identify those parameters which require ongoing monitoring, as these are potential sources of impact to the → *process performance* and/or product quality.

One result of the risk assessment may be that, in addition to the data which are already collected routinely, further controls are necessary (sample testing, collecting process data, increased frequencies of routine controls).

The need to perform additional controls is more likely to result the less information about the process is provided by development work, → *validations* and historic routine manufacturing.

Um Auskunft über die → *Prozessleistung* zu erhalten, ist ein **Monitoringprogramm** zu etablieren, mit dem die Produktqualität verfolgt und mögliche Prozesstrends erkannt werden können. Dieses Monitoringprogramm ist auf eine → *Risikobeurteilung* zu stützen und schriftlich (analog einem → *Validierungsmasterplan* – vgl. Abschnitt 2.5.9) festzulegen.

In dem Monitoringplan ist auch festzulegen, wie häufig über die Ergebnisse des Programms zu berichten ist. Die Berichtsintervalle sind risikobasiert so zu definieren, dass Erkenntnisse aus dem Programm, die die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Wiederherstellung des → *state of control* nahelegen, rechtzeitig bekannt werden.

Die → *Risikobeurteilung* zur Festlegung des Programms ist analog der Beschreibung in Abschnitt 2.5.8 QRM-konform und mit Fokus auf → *kritische Qualitätsattribute*, Prozessparameter und Materialeigenschaften auszuführen.

Als Wissensgrundlage sind außer den Entwicklungsinformationen die Ergebnisse der initialen → *Validierung* und – soweit schon vorhanden – der Produktionshistorie zu verwenden.

Ziel der Risikobetrachtung muss sein, die Parameter zu identifizieren, die einem fortgesetzten Monitoring unterzogen werden sollen, weil sie potenzielle Quellen von Beeinträchtigungen der → *Prozessleistung* und/oder der Produktqualität sind.

Die Risikobetrachtung kann ergeben, dass neben der Auswertung routinemäßig ohnehin erzeugter Daten auch zusätzliche Kontrollen (Probenuntersuchungen, Erhebungen von Prozessdaten, Intensivierungen von Routinekontrollen) erforderlich sind.

Die Notwendigkeit für zusätzliche Kontrollen kann sich umso eher ergeben, je weniger Informationen aus Entwicklung, → *Validierung* und bisheriger Routineherstellung über den Prozess bekannt sind.

The monitoring programme should be appropriate for recognizing slow developments impacting → *process capability* as well as special causes of variability, which the process may not be subject to initially or which were not previously recognized for other reasons and thus were not included in the routine control strategy. Most significantly, **trending exercises** are required to detect these sources of failures and the weaknesses of the routine control strategy.

The **effort** required for a monitoring programme should be in relation to the product risk, related to individual quality attributes and process parameters for patient safety.

The greater the required confidence in the conclusions, the greater the need is to monitor the → *process performance* and product quality using **statistical methods and metrics**.

The OPV results are to be summarized in periodic **reports**, in which statements are made whether:

- Improvements should be made to the → *process design* (e.g. elimination of identified sources of interference) and/or the routine control strategy, or
- Changes should be made to the OPV monitoring plan or the reporting frequency set for the process.

Results of the OPV should also be used to confirm the validation status of the studied process as part of recurring product quality review (PQR).

2.5.14 Validation Following Process Changes and Technology Transfers

All changes to manufacturing processes assessed to be significant and the establishment of validated manufacturing processes from other sites (even if located on the same company campus) require a further → *validation* of the process.

In cases of technology transfers from other production sites, it is to be checked to what degree this can be performed as a 1:1 transfer or if this will be associated with further changes (e.g. to the equipment design).

Das Monitoringprogramm soll geeignet sein, sowohl allmähliche Verschlechterungen der → *Prozessfähigkeit* als auch besondere Streuungsursachen zu erkennen, denen der Prozess anfänglich noch nicht ausgesetzt gewesen war oder die aus anderen Gründen noch nicht als solche erkannt worden und deshalb noch nicht in der Routinekontrollstrategie berücksichtigt sind. Es sind insbesondere **Trendbetrachtungen** anzustellen, um diese Fehlerquellen und Schwächen der Routinekontrollstrategie auszumachen.

Der **Aufwand** für das Monitoringprogramm soll dem Risiko des Produktes, individueller Qualitätsattribute und Prozessparameter für die Patientensicherheit angemessen sein.

Je verlässlichere Aussagen benötigt werden, desto eher ist es erforderlich, → *Prozessleistung* und Produktqualität mittels **statistischer Methoden und Kennzahlen** zu erfassen.

Über die Ergebnisse der OPV sind periodische **Berichte** zu verfassen, in denen auch dazu Stellung genommen wird, ob

- Verbesserungen des → *Prozessdesigns* (z. B. Beseitigung festgestellter Störquellen) und/ oder der Routinekontrollstrategie erforderlich sind
- Änderungen des OPV-Monitoringplanes oder der darin vorgesehenen Berichtsintervalle vorgenommen werden sollten

Ergebnisse des OPV sollen auch zur Bestätigung des Validierungsstatus des betrachteten Prozesses in Berichten zur regelmäßigen Produktqualitätsüberprüfung (PQR) verwendet werden.

2.5.14 Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers

Als signifikant bewertete Änderungen an Herstellprozessen und die Übernahme von validierten Herstellprozessen von einer anderen Produktionsstätte (auch wenn sie sich auf dem gleichen Betriebsgelände befindet) erfordern eine erneute → *Validierung* des Prozesses.

Bei Technologietransfers von anderen Produktionsstätten ist zunächst zu prüfen, inwieweit diese 1:1 erfolgen oder mit weiteren Änderungen (z. B. von Gerätedesigns) verbunden sind.

The basic prerequisites established for an initial → *validation* – e.g. regarding inclusion in the → *validation master plan*, performance of a → *risk assessment*, planning, executing and reporting, and releasing validation batches to market – also apply for the further → *validation* (cf. Sections 2.5.6 to 2.5.12).

The obligations to obtain approvals and to report the intended changes to the competent authorities are also to be upheld. Changes made within the → *design space* do not require regulatory approval.

Depending on how much relevant information is available on the previous production history, a → *risk assessment* may yield a result that a more or less reduced scope for the → *re-validation* versus the initial → *validation* suffices. Furthermore, validating with less than three validation batches, using a → *bracketing* approach and using → *Concurrent Process Validation* can be considered, especially if a further → *validation* is augmented by appropriate additional testing as part of Ongoing Process Verification and thereby monitoring the impact of the changes on the process → *state of control*.

Also for the cases of process changes or technology transfers it is to be checked if stability testing of the manufactured validation batches is required.

The termination of a manufacturing process (and thus the completion of the → *lifecycle* for that process) is to be reflected in the → *validation master plan*.

2.6 Side Note: QbD-Based Process Controls

→ *Control strategies* for manufacturing process based on → *quality by design* elements, and which, as a result, are subjected to the → *continuous process verification* approach are only seldom used.⁸⁷

Die grundsätzlichen Regelungen zur initialen → *Validierung* – z. B. zur Erfassung im → *Validierungsmasterplan*, zur → *Risikobeurteilung*, zur Planung, Durchführung und Berichterstattung, zur Verkehrsfreigabe von Validierungsschärgen – gelten auch für die erneute → *Validierung* (vgl. Abschnitte 2.5.6 bis 2.5.12).

Genehmigungs- und Anzeigepflichten der beabsichtigten Änderungen gegenüber Zulassungsbehörden sind ebenfalls zu beachten. Änderungen innerhalb eines zugelassenen → *Design Spaces* sind nicht zulassungspflichtig.

Je nachdem, inwieweit relevante Informationen aus der bisherigen Produktionshistorie zur Verfügung stehen, kann die → *Risikobeurteilung* zu dem Ergebnis führen, dass gegenüber der initialen → *Validierung* ein mehr oder weniger stark reduzierter Umfang bei der erneuten → *Validierung* ausreichend ist. Auch eine Prüfung von weniger als drei Validierungsschärgen, ein → *Bracketing*-Ansatz und eine → *begleitende Validierung* können in Betracht kommen, insbesondere wenn die erneute → *Validierung* um geeignete zusätzliche Prüfungen im Rahmen der fortgesetzten Prozessverifikation ergänzt wird und so die Wirkung der Änderungen auf den → *state of control* des Herstellprozesses überwacht wird.

Auch im Falle von Prozessänderungen oder Technologietransfers ist zu prüfen, ob begleitende Stabilitätsprüfungen von hergestellten Validierungsschärgen erforderlich sind.

Die Einstellung einer Herstellung (damit Beendigung des → *Lebenszyklus* des betreffenden Prozesses) ist im → *Validierungsmasterplan* zu erfassen.

2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle

→ *Kontrollstrategien* für Herstellungsprozesse, die auf → *Quality-by-Design*-Elementen beruhen, und in der Folge die kontinuierliche Prozessverifikation (→ *continuous process verification*) als Validierungsansatz werden noch vergleichsweise selten genutzt.⁸⁸

The elements – → *design space*, → *process analytical technology* (PAT), multivariate → *statistical process control* (SPC) and → *real time release testing* (RTRT) – are identified here as 'QbD-based' because their use requires an in-depth process understanding which cannot be gained as part of performing strictly minimal development approach but rather requires application of the QbD approach during process development (see Section 2.2.2 regarding the different development approaches).

In the following, brief descriptions are provided for each of these QbD elements, whereby SPC receives somewhat more attention due to its wide range of application and diverse parallels to the traditional approach to development and → *validation*. The descriptions serve to provide an orientation and do not represent a guideline for the performing of a GMP inspection of these systems. The simplification adopted in this section, whereby the elements are strictly separated, does not give weight to the fact that they are interdependent, and in practice they cannot be considered in isolation.

2.6.1 ,Design Space'

The → *design space* concept is founded upon the awareness that a medicinal product's → *critical quality attributes* are generally⁸⁹ not influenced by individual manufacturing parameters alone, but rather that the interaction of **multiple** parameters lead to variations in the CQAs, whereby the manufacturing factors can often influence each other.

Thus it is rarely justified to set the limits for the manufacturing parameter setting (e.g. minimum and maximum mixing time) in isolation without considering the influences of other parameters (in this case, for example API particle size, speed or fill amount of the mixer).

A → *design space* (DS) is a multi-dimensional combination of such parameters (process parameters and/or attributes of the materials used), which have been shown during development work to yield product meeting the specification limits for the → *critical quality attributes* of the medicinal product, as long as all parameter settings are kept within the defined boundaries of the DS.

Diese Elemente – → ,*Design Space*', → *prozessanalytische Technologie* (PAT), multivariate → *statistische Prozesslenkung* (SPC) und → ,*Realtime Release Testing*' (RTRT) – werden hier 'QbD-basiert' genannt, weil ihre Nutzung ein vertieftes Verständnis des Herstellungsprozesses erfordert, das nicht im Rahmen einer „minimalen“ Entwicklung, sondern nur mittels eines QbD-Ansatzes bei der Prozessentwicklung erworben werden kann (vgl. Abschnitt 2.2.2 zu den Unterschieden der Entwicklungsansätze).

Im Folgenden wird zu jedem dieser QbD-Elementen eine Kurzbeschreibung gegeben, wobei der SPC wegen ihres größeren Verbreitungsgrades und diverser Parallelen zur herkömmlichen Herangehensweise an Entwicklung und → *Validierung* etwas mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird. Diese Beschreibungen dienen allein der Orientierung und bilden keine Handlungsgrundlage für die GMP-Inspektion dieser Systeme. Die hier zur Vereinfachung vorgenommene Trennung der Elemente spiegelt auch nicht wider, dass sie de facto stark miteinander verflochten sind und in der Praxis kaum isoliert betrachtet werden können.

2.6.1 ,Design Space'

Das Konzept der → ,*Design Spaces*' beruht auf der Erkenntnis, dass → *kritische Qualitätsattribute* eines Arzneimittels in der Regel⁹⁰ nicht von einzelnen Herstellungsparametern alleine beeinflusst werden, sondern dass das Zusammenwirken **mehrerer** Parameter die Streuung der CQAs bewirkt, wobei sich die Herstellungsfaktoren oft auch noch gegenseitig beeinflussen.

Nur selten ist es also gerechtfertigt, Einstellungs-grenzen für einen Herstellungsparameter (z. B. minimale und maximale Mischdauer) isoliert festzulegen, ohne den Zusammenhang mit anderen Parametern (hier z. B. Partikelgröße des Wirkstoffes, Drehzahl oder Füllgrad des Mischers) mit zu betrachten.

Ein → ,*Design Space*' (DS) ist eine mehrdimensionale Kombination solcher Parameter (Prozessparameter u./o. Eigenschaften von eingesetzten Materialien), für die im Rahmen der Entwicklung gezeigt wurde, dass die Spezifikationsgrenzen der → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels eingehalten werden, wenn die Einstellungen aller Herstellungsparameter sich in dem durch den DS festgelegten Bereich bewegen.

An **example** serves to illustrate the situation:

As part of development of a spray granulation process in a fluid bed granulator (see figure 5) it was determined that appropriate granulate properties were obtained when the three parameters inlet air temperature, spray rate and atomizing air pressure were selected in any constellation within the following ranges (see figure 6).

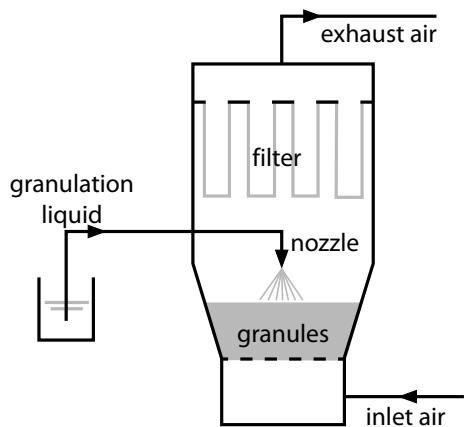


Figure 5

Inlet air temperature T_i : 38–42 °C
Spray rate M_s : 50–80 g/min
Atomizing air pressure P_a : 3.0–6.0 bar

The \rightarrow *design space* can be interpreted graphically as a three-dimensional space:

Ein **Beispiel** mag dies verdeutlichen:

Für eine Sprühgranulation im Wirbelschichtgerät (s. Abbildung 10) wurde im Rahmen der Entwicklung festgestellt, dass ein geeignetes Granulat resultiert, wenn die drei Parameter Zulufttemperatur, Sprührate und Zerstäubungsdruck sich beliebig kombiniert im nachfolgend angegebenen Bereich bewegen (s. Abbildung 6)

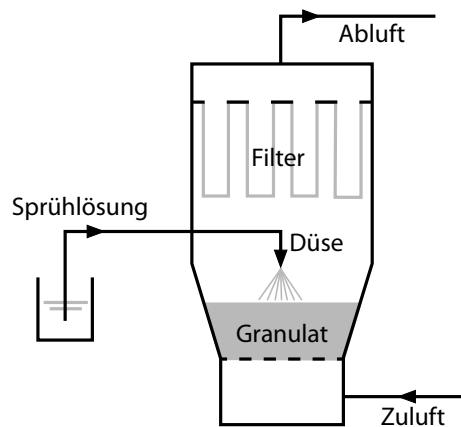


Abbildung 5

Zulufttemperatur Zt: 38–42 °C
Sprührate Sr: 50–80 g/min
Zerstäubungsdruck Zd: 3.0–6.0 bar

Der → „Design Space“ lässt sich dreidimensional grafisch darstellen:

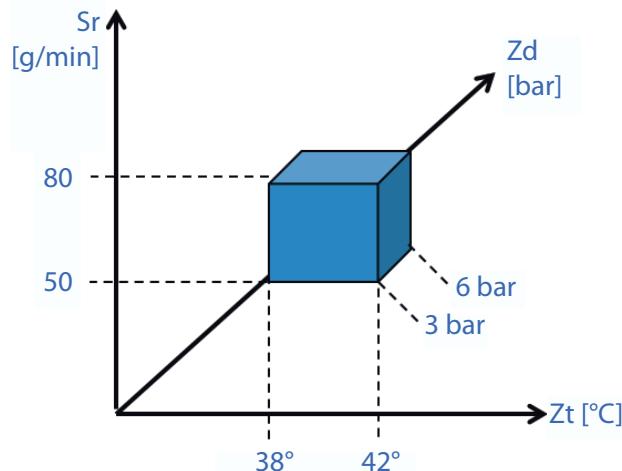


Abbildung 6 Beispiel für einen → „Design Space“ einer Sprühgranulation

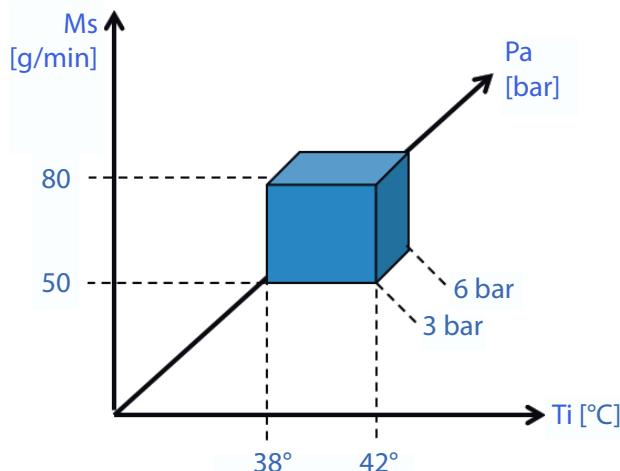


Figure 6 Example of a → design space for a spray granulation process

All parameter settings within the 'cube' will result in the upholding of the defined CQA limits for the granules (particle size distribution, residual moisture content)

The → *design space* is not identical to a traditional master batch record in which the three named process parameters are listed **independently** of each other with the same ranges (so-called → *proven acceptable ranges*, PAR).⁹¹

In addition to the example provided above, there are other forms of → *design spaces* not to be discussed here.

What is common to all is that planned changes to process for which the DS limits are not exceeded do not need to be approved by the competent authority.

The motivation behind the development of a → *design space* is founded in the flexibility which it provides. The counterweight to this advantage is the significantly higher effort required during development compared to a classically defined manufacturing process.

2.6.2 Process Analytical Technology (PAT)

PAT is a system introduced by the US FDA⁹³ for the development and application of manufacturing processes related to medicinal products, which are analysed and controlled contemporaneously to provide a (nearly) real-time assurance of the product quality.

Alle Parametereinstellungen innerhalb des 'Würfels' führen zur Einhaltung der definierten Grenzen für die CQAs des Granulates (Partikelgrößenverteilung, Restwassergehalt, ...).

Der → *Design Space* ist nicht identisch mit einer traditionellen Herstellungsanweisung, in der die drei genannten Prozessparameter **unabhängig** voneinander mit den gleichen Einstellgrenzen angegeben sind (sog. → *proven acceptable ranges*, PAR).⁹²

Neben dem gezeigten Beispiel gibt es noch verschiedene andere Formen eines → *Design Spaces*, die hier nicht erörtert werden sollen.

Allen gemeinsam ist, dass geplante Prozessänderungen, bei denen die Grenzen des DS nicht verlassen werden, nicht durch die Zulassungsbehörde genehmigt werden müssen.

Der Antrieb, einen → *Design Space* zu entwickeln, begründet sich in dieser Flexibilität. Dem gegenüber steht ein deutlich höherer Entwicklungsaufwand als er für einen klassisch definierten Herstellungsprozess benötigt wird.

2.6.2 Prozessanalytische Technologie (PAT)

PAT ist ein von der US FDA eingeführtes System⁹⁴ zur Entwicklung und Nutzung von Herstellungsprozessen für Arzneimittel, die mittels zeitnaher Kontrollen von Qualitätsattributen und Prozessleistungsgrößen analysiert und so gesteuert werden, dass die Produktqualität laufend in (beinahe) Echtzeit gewährleistet wird.

The implementation of this concept is coupled with several prerequisites which in part could only be fulfilled in recent times:

- The suitability of physical, chemical and biological sensor technologies relevant to pharmaceutical process engineering for these applications (robustness, precision, speed, data processing rate, etc.),
- Computer systems which
 - are capable of processing the relatively large volumes of data generated in real time for multivariate analysis (multiple parameters in parallel), which analyse the process based on the results and can regulate the process with appropriate controls,
 - ensure the GMP compliant storage and processing of data, and which can be used to continually improve the process,
- Development methods which lend themselves to logical applications (in the sense of upholding the CQAs) of these technologies (→ *quality by design*; see Section 2.2.2.2),
- Management methods for the control of the great volumes of process knowledge generated (→ *knowledge management*), for the prioritisation of actions (→ *quality risk management*) and the continual improvement of process execution.

In the meantime, a significant number of sensors have become available for process analytical applications. One of the more well-known examples is **near infrared spectroscopy (NIR)** which, based on its relatively deep penetration levels and ability to detect multiple chemical modifications in the process material, has become accepted in practice for determining the end-points of mixing or drying processes.

The difference between PAT applications and conventional process monitoring and control is not primarily governed by the type of sensor used but by the parallel processing of multiple signals (in the case of NIR, for example, by monitoring multiple bands at the same time). This makes the application of mathematical tools for **multivariate data analysis (MVDA)** necessary.

Die Realisation dieses Konzeptes ist an einige Voraussetzungen gebunden, die teilweise erst in jüngerer Zeit erfüllt werden können:

- für die pharmazeutische Verfahrenstechnik relevante physikalische, chemische und biologische Sensoren, die für diesen Anwendungszweck geeignet sind (Robustheit, Messgenauigkeit, -geschwindigkeit, -datenerfassungsarten, u. a.)
- Computersysteme, die
 - die anfallenden vergleichsweise großen Datenvolumina zeitnah und multivariat (mehrere Parameter parallel) verarbeiten, darauf basierend den Prozess analysieren und steuernde Eingriffe in den Prozess vornehmen können,
 - für eine GMP-konforme Datenspeicherung sorgen und die eine Datenaufbereitung ermöglichen, mit deren Hilfe der Prozess kontinuierlich verbessert werden kann.
- Entwicklungsmethoden, die einen (im Sinne der Einhaltung von CQAs) sinnvollen Einsatz dieser Techniken ermöglichen (→ *Quality-by-Design*; siehe Abschnitt 2.2.2.2)
- Managementmethoden zur Verwaltung des in großem Umfang anfallenden Prozesswissens (→ *Wissensmanagement*), zur Priorisierung von Maßnahmen (→ *Qualitätsrisikomanagement*) und zur kontinuierlichen Verbesserung von Verfahrensabläufen

In der Zwischenzeit steht eine Vielzahl von Sensoren für prozessanalytische Anwendungen zur Verfügung. Eines der bekannteren Beispiele ist die **Nahinfrarotspektroskopie (NIR)**, die aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Eindringtiefe zur gleichzeitigen Detektion von verschiedenen chemischen Veränderungen im Prozessgut geeignet ist und beispielsweise zur Endpunktbestimmung von Misch- oder Trocknungsprozessen eingesetzt wird.

Der Unterschied zwischen PAT-Anwendungen und konventioneller Prozessüberwachung und -steuerung besteht nicht primär in der Art der verwendeten Sensoren, sondern in der gemeinsamen Verarbeitung von mehreren Signalen (im Falle der NIR z. B. von mehreren verschiedenen Banden gleichzeitig). Dafür ist der Einsatz von mathematischen Werkzeugen der **Multivariaten Datenanalyse (MVDA)** erforderlich.

2.6.3 Statistical Process Control (SPC)

The concept of → *statistical process controls* (SPC) is understood to mean the activities undertaken to determine the variability of processes or process-influenced product characteristics, to improve the understanding of a process and thus to control a process more effectively.

The most important **instruments** of SPC include → *quality control charts* and parameters for the statistical assessment of processes, such as the → *process performance* and the → *process capability*.

SPC is commonly incorporated within a management system for process improvements going by the name '**Six Sigma**'. These systems are not solely concerned with quality improvements but also with broader economical and logistic goals or with the balancing of different competing goals. The specific goals are commonly formulated as key performance indicators (KPIs).

During GMP inspections only those SPC activities are relevant which are applied to product quality in the broader sense.

→ *Quality control charts* are graphical representations⁹⁵, in which the measured values, counting results or the calculated statistical values (e.g. average, standard deviation, range) are entered for a sequence of samples over a fixed (most often time-based) range, to control a process with the purpose of reducing this characteristic's variability.

There are various control charts available for different applications. One basic example is the average control chart (Xbar chart):

2.6.3 Statistische Prozesslenkung (SPC)

Unter → *Statistischer Prozesslenkung* (,statistical process control', SPC) versteht man Aktivitäten, die darauf gerichtet sind, mittels statistischer Verfahren die Streuung von Prozess- oder prozessbestimmten Produktmerkmalen zu erfassen, das Wissen über den Prozess zu verbessern und den Prozess in der gewünschten Weise zu lenken.

Wichtige **Instrumente** der SPC sind → *Qualitätsregelkarten* und Kenngrößen zur statistischen Bewertung von Prozessen wie die → *Prozessleistung* (,process performance') und die → *Prozessfähigkeit* (,process capability').

Die SPC ist häufig eingebettet in Managementsysteme zur Prozessverbesserung, die unter dem Namen '**Six Sigma**' bekannt sind. Bei diesen Systemen geht es nicht ausschließlich um Qualitätsverbesserung, sondern auch um andere – im weiteren Sinn ökonomische und logistische – Ziele, ggf. auch um Ausbalancierung miteinander konkurrierender Ziele. Die Ziele selbst sind häufig als 'Key Performance Indicators' (KPIs) formuliert.

In GMP-Inspektionen sind allein die SPC-Aktivitäten bedeutsam, die sich im weiteren Sinne auf die Produktqualität beziehen.

→ *Qualitätsregelkarten* (,quality control charts') sind graphische Darstellungen⁹⁶, in die Messwerte, Zählergebnisse oder daraus berechnete statistische Kennwerte (z. B. Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite) für eine Folge von Stichproben in einer bestimmten (meist zeitlichen) Ordnung eingetragen werden, um den Prozess in Bezug auf dieses Merkmal zu regeln und dessen Streuung zu mindern.

Es gibt verschiedenste Regelkarten für unterschiedliche Anwendungszwecke. Ein einfaches Beispiel ist die Mittelwert-Regelkarte:

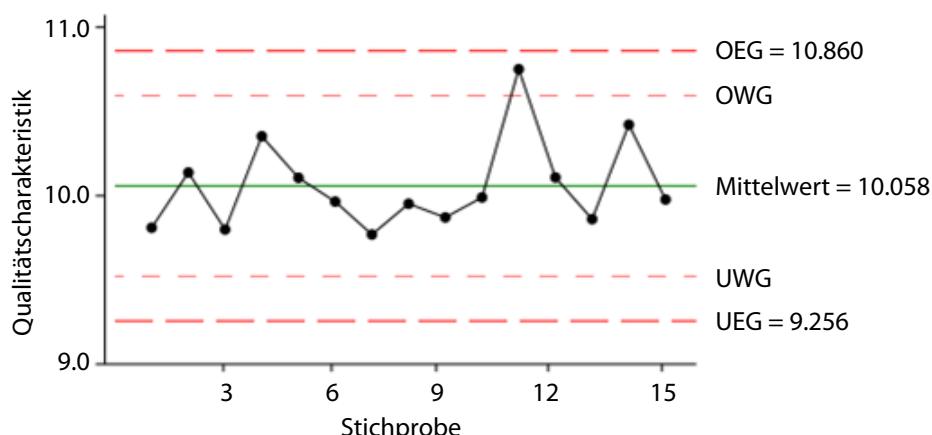


Abbildung 7 Mittelwert-Regelkarte
(Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Qualit%C3%A4tsregelkarte>)

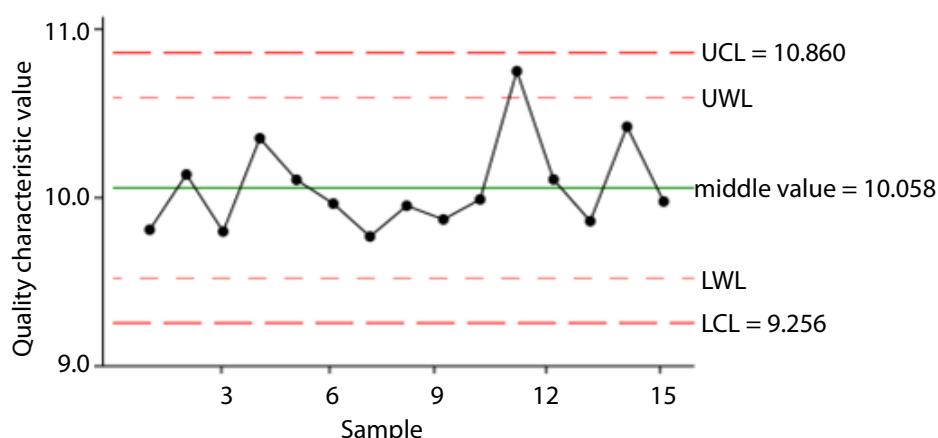


Figure 7 Average control chart

It is used with the purpose of assessing the average at a process equipment unit (e.g. a tablet press) for periodic samples to determine a property (e.g. average weight of $n=10$ tablets).

Results exceeding the upper or lower → **warning limits** (UWL or LWL) indicate that the process must be monitored with greater attention.

If the upper or lower → **control limits**⁹⁷ (UCL or LCL) are exceeded, then it is necessary to take corrective actions in the process.

→ **Warning** and → **control limits** are **not** directly related to the pre-defined specification limits (e.g. registered minimum and maximum values for tablet weight) or other pre-defined tolerance limits, but rather are determined based on the statistical variability of the process.

Sie wird dazu benutzt, die Prozesslage (z. B. einer Tablettierung) anhand der Mittelwerte von regelmäßigen Stichproben eines Merkmals (z. B. das durchschnittliche Gewicht von $n = 10$ Tabletten) zu beurteilen.

Das Überschreiten von unteren oder oberen → **Warngrenzen** (UWG bzw. OWG) zeigt an, dass der Prozess mit erhöhter Aufmerksamkeit überwacht werden muss.

Wird auch die untere oder obere → **Eingriffsgrenze**⁹⁸ (UEG bzw. OEG) überschritten, sind Korrekturmaßnahmen für den Prozess zu ergreifen.

→ **Warn-** und → **Eingriffsgrenzen** beziehen sich **nicht** auf vordefinierte Spezifikationen (z. B. zugelassene Mindest- und Höchstwerte für ein Tablettengewicht) oder andere vordefinierte Toleranzgrenzen, sondern werden statistisch aus dem Streuverhalten des Prozesses abgeleitet.

Only after the process is in a 'state of control' or is 'stable' is it possible to define → warning and → control limits .	Eine sinnvolle Festlegung der → Warn- und → Eingriffsgrenzen ist erst möglich, wenn der Prozess 'beherrscht' bzw. 'stabil' ist.
A stable process or 'process in a state of statistical control' is a process which exhibits only the random variability inherent to the process (or 'common cause'). ⁹⁹	Ein beherrschter Prozess ('stable process'/process in a state of statistical control') im statistischen Sinne ist ein Prozess, der nur dem Prozess innerwohnenden zufälligen Streuungsursachen ('random' oder 'common cause') unterliegt. ¹⁰⁰
Only when a process is subject exclusively to random sources of variability is it possible to predict the distribution within statistically defined limits.	Nur für einen Prozess, der ausschließlich zufälligen Streuungsursachen unterliegt, kann die zu erwartende Streuung innerhalb statistisch festgelegter Grenzen vorhergesagt werden.
The → warning and → control limits are defined such that it can be assessed whether the process exhibits variability in the predicted range, or if the variability is unusual, and thus an investigation is warranted, for example.	Die → Warn- und → Eingriffsgrenzen werden so festgelegt, dass beurteilt werden kann, ob ein betrachteter Prozess eine Streuung aufweist, die sich im Bereich des Erwartbaren bewegt, oder ob die Streuung außergewöhnlich ist und z. B. der Untersuchung der Ursachen bedarf.
In statistical control processes, for which the distribution of the process characteristic (in this case, for example the mean tablet weight) exhibits a statistically normal distribution, the → control limits are often set at points which are three times the standard deviation away from the target value ¹⁰¹ (-3 s for the LCL and +3 s for the UCL; which together makes 6 s, thus the term 'Six Sigma').	Bei beherrschten Prozessen, bei denen die Streuung des betrachteten Prozessmerkmals (hier z. B. der Mittelwert eines Tablettengewichtes) einer Normalverteilung folgt, werden die → Eingriffsgrenzen häufig auf das Dreifache der ermittelten Standardabweichung von einem Zielwert ¹⁰² festgelegt (-3s für die UEG und +3s für die OEG; zusammen 6s, deswegen der Begriff 'Six Sigma').
As a result, 99.73% of the process results exhibiting 'normal' behaviour (= only subject to random causes of variability) lie within the → control limits . If the process has a distribution exceeding the → control limits , it is thus very unlikely (0.27%) that this variability is the result of random behaviour. ¹⁰³	Damit liegen 99,73 % der sich 'normal' verhaltenden (= nur zufälligen Streuungsursachen unterliegenden) Prozesse innerhalb der → Eingriffsgrenzen . Bei einem Prozess, dessen Streuung die → Eingriffsgrenzen überschreitet, ist hingegen die Wahrscheinlichkeit sehr gering (0,27%), dass diese Streuung nur zufällig verursacht ist. ¹⁰⁴
Analogously to the → control limits , the → warning limits are commonly set at two times the standard deviation (-2 s for the LWL, +2 s for the UWL). Assuming a normal distribution, it is to be expected that 95.5% of all running process results will fall within the → warning limits .	In Analogie zu den → Eingriffsgrenzen werden → Warngrenzen häufig auf das Zweifache der Standardabweichung (-2s für UWG, +2s für die OWG) festgelegt. Normalverteilung vorausgesetzt, ist zu erwarten, dass 95,5% aller normal verlaufenden Prozesse eine Streuung innerhalb der → Warngrenzen aufweisen.

The requirement to define the → *control* and → *warning limits*, i.e. an established state of control in the process only subject to random variability, demands that all **systematic (identifiable) sources of variation** ('special' or 'assignable causes') be eliminated from the process for the studied characteristic before the process and its control system using control charts are implemented in routine production.

This corresponds to the task described above (cf. Section 2.2.1), during the **pharmaceutical development** of the process, to investigate the influences of process and material parameters on the → *critical quality attributes* of the medicinal product and to adapt the → *process design* in a manner to reduce the identified sources of variation to an acceptable level.

Establishing a process in statistical control with relation to a particular process or product characteristic necessitates that there are **sufficient data** available after it has been freed from systematic sources of variation, in order to estimate the natural distribution of this process characteristic (expressed as the standard deviation, which is used to calculate the → *control* and → *warning limits*).

This data collecting corresponds to the **initial → process validation**, one purpose of which is to establish the range of the normal distribution¹⁰⁵ for the process.

As stated above, → *control* and → *warning limits* make no statement with regard to the **upholding of a specification** or other tolerance limits. The relationship between the permitted statistical distribution of a process and the ability to uphold the specification limits becomes tangible by the demand on process development work to yield processes which are highly capable of upholding the specification limits by utilizing the tools provided by the → *control* and → *warning limits*.

As expressed in SPC terminology, there are minimum expectations placed on the manufacturing process' → *process performance* or → *process capability*.

Die Voraussetzung zur Festlegung der → *Eingriffs- und Warngrenzen* – ein beherrschter Prozess, der nur zufälligen Streuungsursachen unterliegt – erfordert, dass vor Überführung des Prozesses und seiner Steuerung mittels Kontrollkarten in die Routineherstellung alle **systematischen (feststellbaren) Streuungsursachen** ('special'/assignable causes') für das jeweils betrachtete Merkmal aus dem Prozess eliminiert wurden.

Dies entspricht der oben (vgl. Abschnitt 2.2.1) skizzierten Aufgabe im Rahmen der **pharmazeutischen Entwicklung** des Prozesses, den Einfluss von Prozess- und Materialparametern auf → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels zu untersuchen und das → *Prozessdesign* so anzupassen, dass identifizierte Streuungseinflüsse auf ein akzeptables Maß begrenzt werden.

Ein in Bezug auf ein bestimmtes Prozess- oder Produktmerkmal beherrschter Prozess setzt weiterhin voraus, dass mit diesem von systematischen Einflüssen befreiten Prozess **genügend Daten** erzeugt wurden, um eine Schätzung der 'natürlichen' Variabilität dieses Prozessmerkmals vorzunehmen (ausgedrückt in einer Standardabweichung, die dann zur Berechnung der → *Eingriffs- und Warngrenzen* herangezogen wird).

Dieser Datenerzeugung entspricht die **initiale → Prozessvalidierung**, bei der es ebenfalls darum geht, den 'normalen Streubereich'¹⁰⁶ des Prozesses festzustellen.

→ *Eingriffs- und Warngrenzen* treffen wie erwähnt keine Aussage über die **Einhaltung einer Spezifikation** oder von anderen Toleranzgrenzen. Der Zusammenhang zwischen zulässiger statistischer Streuung eines Prozesses und der Einhaltung von Spezifikationen wird durch die Forderung an die Prozessentwicklung realisiert, Prozesse mit einer so geringen Streuung zu entwickeln, dass die Steuerung mittels → *Eingriffs- und Warngrenzen* mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch zu einer Einhaltung von Spezifikationsgrenzen führt.

In der Sprache der SPC werden in diesem Sinne Mindestwartungen an die → 'Prozessleistung' bzw. die → 'Prozessfähigkeit' des Herstellprozesses gestellt.

The term → *process performance* is interpreted as a statistical measure of the distribution of process or characteristic values for a process, which is **not** (yet) in a state of statistical control¹⁰⁷, i.e. it cannot be ruled out that the observed distribution of the characteristic is also a result of **systematic** sources of variability.

The relationship between the → *process performance* and its specification is quantified by the → *process performance index* (Pp):

The Pp Index is a ratio of two values; if the process or product characteristic in question exhibits a normal distribution, Pp is the quotient of the permitted tolerance to the measured distribution of the observed process.

The measured distribution of the process is expressed in terms of six times the process sample standard deviation:

$$Pp = (USL - LSL) / 6s$$

[where Pp = → *process performance index*,
USL = upper specification limit,
LSL = lower specification limit,
USL - LSL = permitted tolerance,
s = observed standard deviation of the process or product characteristic]

At given specification limits, the → *process performance index* increases with decreasing levels of process variability. A good → *process performance* is thus characterized by a high Pp index value.

For cases of **non**-symmetrical distributions of the studied characteristic about the target value, the → *minimum process performance index Ppk* is applied for the quantification of the → *process performance*. The Ppk reflects the situation, for example, that the observed mean of the characteristic is generally not identical to the target value, but rather is more or less skewed above or below; see details in the glossary → *minimum process performance index*.

The → *process capability* is an estimate similar to the → *process performance* with the difference that it is applied to processes which are already **under control**, i.e. which are stable (see above).

Dabei wird unter → *Prozessleistung* (‘process performance’) ein statistisches Maß für die Werteverteilung eines (Prozess- oder Qualitäts-) Merkmals in einem Prozess verstanden, der (noch) **nicht** beherrscht ist¹⁰⁸, d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Streuung des Merkmals auch durch **systematische** Streuungsursachen bedingt ist.

Die Beziehung der → *Prozessleistung* zu einer Spezifikation wird durch den → *Prozessleistungsindex* (‘process performance index’) Pp hergestellt:

Der Index Pp ist eine Verhältniszahl; ist das betrachtete Prozess- oder Produktmerkmal normalverteilt, ist Pp der Quotient aus zulässiger Toleranz und der gemessenen Streubreite des betrachteten Prozesses.

Die gemessene Streubreite des Prozesses wird dabei als die 6-fache Standardabweichung einer Stichprobe des Prozesses ausgedrückt:

$$Pp = (OSG - USG) / 6s$$

[mit Pp = → *Prozessleistungsindex*,
OSG = obere Spezifikationsgrenze,
USG = untere Spezifikationsgrenze, OSG - USG = zulässige Toleranz,
s = Ist-Standardabweichung des Prozess- bzw. Produktmerkmals]

Der → *Prozessleistungsindex* ist bei gegebenen Spezifikationsgrenzen umso höher, je geringer die Streuung des Prozesses ist. Eine ‚gute‘ → *Prozessleistung* ist also eine mit einem hohen Pp-Index.

Im Falle einer **nichtsymmetrischen** Verteilung des betrachteten Merkmals um den Zielwert wird auch der → ‚kleinste Prozessleistungsindex‘ (‘minimum process performance index’) Ppk zur Quantifizierung der → *Prozessleistung* herangezogen. Der Ppk trägt z. B. der Erfahrung Rechnung, dass der gefundene Mittelwert eines Merkmals in der Regel nicht mit dem Zielwert identisch ist, sondern von diesem im mehr oder minderem Ausmaß abweicht; Details siehe Begriffsdefinition → ‚kleinster Prozessleistungsindex‘.

Die → *Prozessfähigkeit* (‘process capability’) ist ein ähnliches Maß wie die → *Prozessleistung*, mit dem Unterschied, dass sie sich auf einen bereits **beherrschten**, d. h. stabilen (s. o.) Prozess bezieht.

It is quantified using the → *process capability index* Cp, which is calculated in the same manner but is based on a different data set. For a normal data distribution it is calculated as:

$$Cp = (USL - LSL) / 6s$$

[where Cp = → *process capability index*, USL = upper specification limit, LSL = lower specification limit, USL – LSL = permitted tolerance, s = observed standard deviation of the process or product characteristic]

A high value for the Cp index indicates a high → *process capability*.

Analogously to Ppk, there also exists a → *minimum process capability index* Cpk for cases where the distribution of the characteristic around the target value is non-symmetrical; see also here the glossary in Form 071229_F01.

(The contents of form 071229_F01 will be incorporated into AiM 071211 at a later point in time. With the beginning of the effectiveness of AiM 07121106, form 071229_F01 has become obsolete)

The → *process capability* of a manufacturing process must be viewed separately for **every** process or product characteristic being studied in able to define appropriate fixed → *control* and → *warning limits* for routine process control using control charts.

The **selection of characteristic values** to be utilized for the control of the process should be made based on the knowledge gained during the **development** of the process regarding the → *critical quality attributes* of the medicinal product and its intermediates, the → *critical process parameters* and critical material attributes of the raw materials used (see Section 2.2).

The initial → *process validation* of a manufacturing process using SPC elements should demonstrate that the intended process capability index values are achieved reliably. This requires that corresponding targets for the → *process performance*¹⁰⁹ are included in the Validation Master Plan and acceptance criteria are defined for the → *process performance metrics*.

Sie wird durch den → *Prozessfähigkeitsindex* (‘process capability index’) Cp ausgedrückt, der – abgesehen davon, dass er auf einer anderen Datengrundlage beruht – in gleicher Weise berechnet werden kann, im Falle der Normalverteilung des Merkmals also:

$$Cp = (OSG - USG) / 6s$$

[mit Cp = → *Prozessfähigkeitsindex*, OSG = obere Spezifikationsgrenze, USG = untere Spezifikationsgrenze, OSG – USG = zulässige Toleranz, s = Ist-Standardabweichung des Prozess- bzw. Produktmerkmals]

Ein hoher Cp-Index drückt eine hohe → *Prozessfähigkeit* aus.

Analog zu Ppk gibt es für den Fall einer nichtsymmetrischen Verteilung des betrachteten Merkmals um den Zielwert auch einen → *kleinsten Prozessfähigkeitsindex* Cpk; auch hierzu wird auf die Begriffsdefinition im Formular 071229_F01 verwiesen.

(Die Inhalte des Formulars 071229_F01 werden zu einem späteren Zeitpunkt in das AiM 071211 übernommen. Mit Inkraftsetzung des AiMs 07121106 entfällt das Formular 071229_F01)

Die → *Prozessfähigkeit* eines Herstellprozesses muss getrennt für **jedes** herangezogene Prozess- oder Produktmerkmal bekannt sein, um sinnvolle → *Eingriffs- und Warngrenzen* für die routinemäßige Prozesskontrolle und -steuerung mittels Regelkarten festlegen zu können.

Die **Auswahl der Merkmale**, die zur Kontrolle/Steuerung verwendet werden, sollte auf Basis der in der **Entwicklung** des Prozesses gewonnenen Kenntnis über → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels und seiner Vorstufen, → *kritische Prozessparameter* und kritische Eigenschaften der zur Herstellung eingesetzten Materialien erfolgen (siehe Abschnitt 2.2).

Die initiale → *Prozessvalidierung* eines Herstellungsprozesses mit SPC-Elementen sollte zeigen, dass angestrebte Prozessfähigkeitsindices reproduzierbar erreicht werden können. Dafür sind entsprechende Bestimmungen der → *Prozessleistung*¹¹⁰ in der Validierungsmasterplanung vorzusehen und Akzeptanzlimits für die gemessenen → *Prozessleistungen* zu definieren.

Defined **requirements** for the → *process performance* or → *process capability* can be arrived at in the same risk-based manner as described in Section 2.5.9.6 (definition of → *acceptance criteria*).

As an example, a Cp value of 1.0 in the case of a normal distribution of the characteristic about the target values means approximately 0.27% (2,700 ppm) of all units (e.g. unit doses) will not meet the associated specification.

If a Cp value of 1.33 is established, it must be expected that approximately 0.0063% (63 ppm) of all units would not meet the specification for the characteristic in question etc.

In many cases a Cp value of 2.00 (corresponding to 6s) is targeted and accepted in course that the calculated mean for the studied characteristic may only deviate from the target value by at most 1.5 times the standard deviation. This results in a Cpk value of at least 1.66 and corresponds to a reject rate of 3.4 ppm units outside of the specification (0.00034%).

In addition to the middle value chart (also called Xbar chart¹¹¹) there are a number of **additional** → *quality control charts*:

The Xbar chart belongs to the group of the so-called variable control charts, with which values are collected for a **continuously** measured quantity (pressure, temperature, speed, etc.). Further examples of variable control charts include the original value chart (X control chart) with which individual measurement values are tracked, the range control chart (R chart) or the standard deviation control chart (s chart).

Alternatively, **attribute** control charts are used to represent quantities concerning countable or qualitative data (e.g. number of defective parts in a sample, semi-quantitative expression of turbidity of a solution [clear, slightly turbid, highly turbid]).

When selecting the 'right' control chart several aspects should be considered which are not discussed in detail here.

Die Festlegung der **Anforderungen** an die → *Prozessleistung* bzw. → *Prozessfähigkeit* kann in gleicher Weise risikobasiert erfolgen wie in Abschnitt 2.5.9.6 (Festlegung von → *Akzeptanzkriterien*) beschrieben.

Beispielsweise drückt ein Cp-Wert von 1,0 im Falle einer Normalverteilung des betrachteten Merkmals um dem Zielwert aus, dass etwa 0,27% (2.700 ppm) aller Einheiten (z. B. Einzeldosen) der zugehörigen Spezifikation nicht entsprechen werden.

Wird ein Cp-Wert von 1,33 zugrunde gelegt, muss damit gerechnet werden, dass etwa 0,0063% (63 ppm) aller Einheiten nicht der Spezifikation für das betrachtete Merkmal entsprechen usw.

Oft wird ein Cp-Wert von 2,00 (entsprechend 6s) angestrebt und hierbei akzeptiert, dass der ermittelte Mittelwert des betrachteten Merkmals um max. 1,5 Standardabweichungen vom Zielwert abweichen darf. Daraus ergibt sich ein Cpk-Wert von mindestens 1,66, entsprechend einer Ausschussquote von 3,4 ppm Einheiten außerhalb der Spezifikation (0,00034%).

Außer der oben vorgestellten Mittelwertkarte (auch ‚Xbar chart‘¹¹² genannt) gibt es eine Reihe **weiterer** → *Qualitätsregelkarten*:

Die Xbar-Karte gehört zu den sogenannten **Variablen**-Regelkarten, bei denen Werte einer **kontinuierlich** messbaren Größe (Druck, Temperatur, Geschwindigkeit, etc.) erfasst werden. Weitere Beispiele einer Variablen-Regelkarte sind die sogenannte Urwertkarte (X control chart), bei der individuelle Messwerte erfasst werden, die Spannweiten-Regelkarte (R chart) oder die Standardabweichungs-Regelkarte (s chart).

Im Gegensatz dazu bezieht sich bei einer **Attribute**-Regelkarte die dargestellte Kenngröße aufzählbare oder kategorisierbare Daten (z. B. Anzahl fehlerhafter Teile in einer Stichprobe, halbquantitativ ausgedrückter Trübngrad einer Lösung [„klar“ – „leicht trübe“ – „stark trübe“]).

Bei der Auswahl der jeweils ‚richtigen‘ Regelkarte sind einige Aspekte zu beachten, die hier jedoch nicht vertieft werden sollen.

Used as part of process control, the basic purpose of a control chart is to recognize **systematic failures** in the process and **negative process trends** (e.g. drift of a mean value.) Sample amount and frequency are to be selected in a manner to make it possible to recognize significant changes rapidly.

Variables charts are not only used to monitor whether → *control* and → *warning limits* are upheld but also checked continually whether the incurred data display a regularity which indicates that the process is not only being influenced by random variability but also by a systematic source of variation, which may need to be eliminated, and thus the charts also serve to detect if the process is unstable.

A few examples of such **conspicuous data patterns** are presented below (additional rules for the detection of non-random data patterns can be found by searching for the key words "Nelson rules" and "Western Electric rules").

Trend: Seven measurements display a nearly linear slope towards a limit, e.g. as a result of tooling wear (→ figure 8).

A 'pattern' is characterised by a non-random curve shape, e.g. a periodic 'oscillation' of the values about the target middle value. It may be attributable to temperature variations, for example, which result in slightly larger and smaller parts during manufacturing (→ figure 9).

Whenever 7 measurements in a row are located either above or below the target middle value, a new middle value has resulted practically. This is referred to as a 'run' (→ figure 10). This may indicate, for example, that a punch at a tablet press is damaged and the resulting tablets are either larger or smaller than normal after compression.

Zur Prozesskontrolle und -steuerung eingesetzt, ist der grundsätzliche Zweck einer Regelkarte, **systematische Fehler** im Prozess und **negative Prozesstrends** (z. B. Drift eines Mittelwertes) zu erkennen. Stichprobenumfang und -häufigkeit sollten so festgelegt werden, dass alle wichtigen Änderungen frühzeitig erkannt werden.

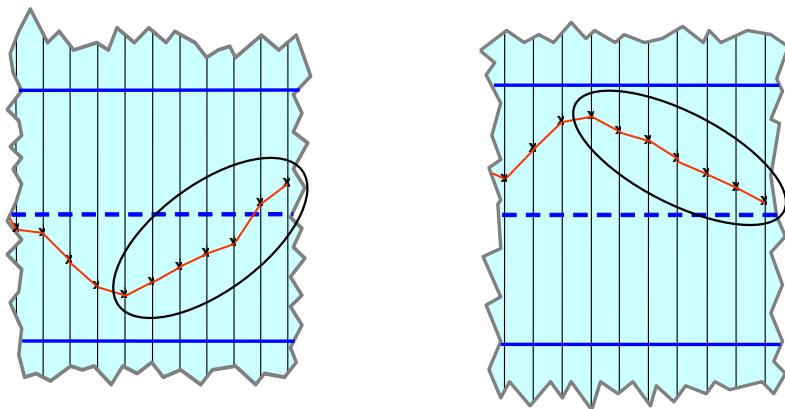
Um zu erkennen, ob ein Prozess instabil ist, wird bei Variablen-Regelkarten nicht nur überwacht, ob → *Eingriffs-* oder → *Warngrenzen* eingehalten werden, sondern es wird auch laufend geprüft, ob die anfallenden Daten eine Regelhaftigkeit aufweisen und damit einen Hinweis geben, dass der Prozess nicht nur der unvermeidlichen zufälligen Streuung, sondern auch systematischen Störeinflüssen unterliegt, die ggf. beseitigt werden müssen.

Einige Beispiele solcher **auffälligen Datenmuster** sind nachfolgend dargestellt (weitere Entscheidungsregeln zur Detektion von nichtzufälligen Datenmustern sind beispielsweise unter den Stichworten „Nelson rules“ und „Western Electric rules“ nachzulesen).

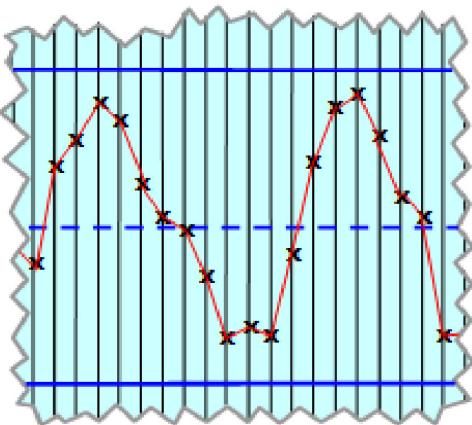
Trend: Sieben Messpunkte zeigen eine nahezu lineare Steigung in Richtung einer Grenze, z. B. bei fortschreitendem Werkzeugverschleiß (→ Abbildung 8).

Ein 'Pattern' ist ein nicht zufälliger Kurvenverlauf, z. B. das periodische 'Schwingen' um den vorgegebenen Mittelwert. Es kann z. B. auf Temperaturschwankungen zurückzuführen sein, die in der Fertigung mal größere, mal kleinere Teile verursachen (→ Abbildung 9).

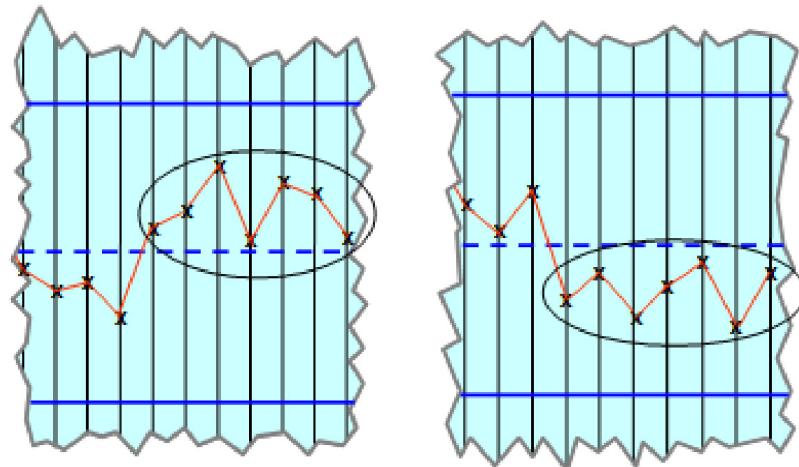
Befinden sich 7 Messpunkte ober- bzw. unterhalb des vorgegebenen Mittelwerts, ist praktisch ein neuer realer Mittelwert entstanden. Hier wird von einem 'Run' gesprochen (→ Abbildung 10). Dieser kann z. B. anzeigen, dass ein Stempel einer Tablettenpresse einen Schaden erlitten hat und die Presslinge von nun an größer bzw. kleiner fertigt.



Abbildung/Figure 8 Trend



Abbildung/Figure 9 Pattern



Abbildung/Figure 10 Run

Whenever these kinds of patterns are identified in the data there is a risk, as also in the case when the → *warning* and → *control limits* are exceeded, that the process is 'out of control' and the process must be checked and corrections made as appropriate.

Werden solcherart Datenmuster festgestellt, besteht wie bei der Überschreitung einer → *Warn-* oder → *Eingriffsgrenze* der Verdacht, dass der Prozess 'out of control' ist und es werden eine Überprüfung des Prozesses und ggf. korrigierende Eingriffe vorgenommen.

→ *Quality control charts* may also be used as **control charts** **after** the fact to assess the processes, e.g. to identify trends as part of **ongoing process verification** (cf. Section 2.5.13).

Used in this capacity, ongoing process verification can be viewed as the counterpart to the demands for continuous process improvements as part of an SPC programme.

SPC represents a learning system: every additional batch contributes to a more comprehensive knowledge of the normal distribution of the process and can adjust the expectations for the → *process capability* of future batches.

Manufacturing processes which are at first acceptable, but with a relatively high variability, may reach lower rates of variability with increasing experience. This can lead to making adjustments of the → *warning* and → *control limits*, which the process must uphold, making them tighter over time.

Process improvements achieved thusly reduce the (not completely eliminable) fraction of defective units and the risk of a batch rejection.

2.6.4 „Realtime Release Testing“ (RTRT)

→ *Real time release testing* represents an alternative to the classic testing of end products by quality control to assess the quality of intermediates or finished products and, as a result, to perform batch release based on these results.

The alternative assessment is performed based on process data, typically a combination of material properties and process controls.

The historical example for RTRT is the so-called parametric release of terminally-sterilised parenterals, the release of which (in simplified terms) is not based on an actual sterility test of the finished product but on the analysis of the process data from the sterilisation (e.g. steam pressure, temperature, duration of sterilisation conditions).

→ *Qualitätsregelkarten* können auch als **Kontrollkarten** zur **nachträglichen** Beurteilung von Prozessen, z. B. zur Ermittlung von Trends im Rahmen der **fortgesetzten Prozessverifikation** (vgl. Abschnitt 2.5.13) verwendet werden.

So verwendet, ist die fortgesetzte Prozessverifikation im gewissen Sinne das Pendant zu der im Rahmen der SPC geforderten kontinuierlichen Prozessverbesserung.

Die SPC ist ein lernendes System: Jede neue Charge trägt zu einer genaueren Kenntnis des normalen Streuverhaltens des Prozesses bei und kann die Erwartungen an die → *Prozessfähigkeit* zukünftiger Chargen modulieren.

Bei Herstellungsprozessen, die anfangs eine zwar akzeptable, aber noch vergleichsweise hohe Variabilität aufweisen und mit zunehmender Routine geringeren Schwankungen unterliegen, kann dies beispielsweise dazu führen, dass die Warn- und → *Eingriffsgrenzen*, in denen der Prozess gehalten werden soll, zusehends enger gefasst werden.

Die so erzielte Prozessverbesserung mindert den (nie komplett eliminierbaren) Anteil defekter Einheiten und das Risiko einer Chargenzurückweisung.

2.6.4 „Realtime Release Testing“ (RTRT)

→ „Realtime Release Testing“ ist eine zur klassischen Endproduktprüfung in der Qualitätskontrolle alternative Methode, die Qualität eines Inprozess- oder Fertigproduktes zu beurteilen und darauf basierend das Produkt zur Weiterverwendung freizugeben.

Die alternative Beurteilung beruht auf Prozessdaten, typischerweise einer Kombination von Materialeigenschaften und Prozesskontrollen.

Historisches Vorbild für die RTRT ist die sogenannte parametrische Freigabe von terminal sterilisierten Parenteralia, deren Freigabe (vereinfacht dargestellt) nicht auf einem Steriltest des Fertigproduktes, sondern auf der Auswertung der Prozessdaten der Sterilisation (z. B. Dampfdruck, Temperatur, Dauer von Sterilisationsbedingungen) beruht.

Use of RTRT is relevant to the marketing authorisation, requiring competent authorities' approval, and which is subject to the fulfilment of a series of requirements – details regarding the marketing authorisation requirements can be found in the EMA Guideline on Real Time Release Testing.¹¹³

The corresponding GMP requirements placed on RTRT are summarized in Annex 17 of the EU GMP Guidelines. At the period of publication of this document, Annex 17 is undergoing revision.¹¹⁵

Die RTRT ist eine zulassungspflichtige Option, die an eine Reihe zu erfüllender Voraussetzungen geknüpft ist – Details zu den Zulassungsanforderungen siehe EMA ,Guideline on Real Time Relase Testing'¹¹⁴.

Die korrespondierenden GMP-Anforderungen an die RTRT sind im Anhang 17 des EU GMP-Leitfadens zusammengefasst. Der Anhang 17 befindet sich zur Zeit der Erstellung dieses Dokumentes in Revision¹¹⁶.

1. *The contents of form 071229_F01 will be incorporated into AiM 071211 at a later point in time. With the beginning of the effectiveness of AiM 07121106, form 071229_F01 has become obsolete.*
2. *Die Inhalte des Formulars 071229_F01 werden zu einem späteren Zeitpunkt in das AiM 071211 übernommen. Mit Inkraftsetzung des AiMs 07121106 entfällt das Formular 071229_F01.*
3. *EMA 'Guideline on process validation for finished products – Information and data to be provided in regulatory submissions'; EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 27 February 2014*
4. *here especially the principles for validation and Section 5: → process validation*
5. *EMA ,Guideline on process validation for finished products – Information and data to be provided in regulatory submissions'; EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 27 February 2014*
6. *hier insbesondere die Grundsätze der Validierung und der Abschnitt 5: → Prozessvalidierung*
7. *not only release testing of the finished product but also goods receipt testing for starting materials, in-process and environmental controls, etc.*
8. *nicht nur Freigabeuntersuchung des Fertigproduktes, sondern auch Wareneingangsprüfung von Ausgangsmaterialien, Inprozess- und Umgebungskontrollen usw.*
9. *EU GMP Annex 15 Revision 2015, Section 5.7*
10. *EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.7*
11. *The term 'periodic re-validation' is to be found in the principle documents of the EU GMP Guidelines (Part I Sec. 5.26), but is to be understood in the sense of → ongoing process verification.*
12. *EU GMP Annex 15 Revision 2015, Section 5.28*
13. *EU GMP Annex 15 Revision 2015, Section 5.31*
14. *Der Begriff „periodische Revalidierung“ findet sich noch im Grundwerk des EU GMP-Leitfadens (Teil 1 Kap. 5.26), sollte aber im Sinne von → „ongoing process verification“ verstanden werden.*
15. *EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.28*
16. *EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.31*
17. *see FDA GUI 'Process Validation: General Principles and Practices'; Revision 1, January 2011*
18. *siehe FDA Guidance for Industry ,Process Validation: General Principles and Practices'; Revision 1, January 2011*
19. *(described below) relevant keywords: „Process analytical technology“/PAT and → statistical process control/SPC*
20. *(später erläuterte) Stichworte hierzu: „Process Analytical Technology“/PAT und → statistische Prozesslenkung/SPC*
21. *Version 2001 of Annex 15 of the EU GMP Guidelines, Section 1. Principles*
22. *Version 2001 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden, Sektion 1. Grundsätze*
23. *Annex 15 new, Section 5.1*
24. *Anhang 15 neu, Abschnitt 5.1*
25. *Distributions: e.g. particle size of powders for inhalation or oral dosage*
26. *Verteilungen: z. B. Partikelgröße von Pulvern zur Inhalation oder oralen Verabreichung*

27. In this figure a simplifying assumption is made that the CQAs are known and unchanging from the beginning of the medicinal product's development. In practice, over the course of development increasing knowledge (esp. as a result of pre-clinical, clinical and pharmaceutical-analytical study results) makes it necessary to update the CQAs and thus make changes to the product and process. Especially the development of new medicinal products does not follow a direct path, as shown here.

28. Es wird hier zur Vereinfachung der Darstellung unterstellt, dass die CQAs zu Beginn einer Entwicklung unveränderlich feststehen. Tatsächlich können im Laufe der Entwicklung mit zunehmender Kenntnis (v. a. präklinische, klinische und pharmazeutisch-analytische Studienergebnisse) Anpassungen der CQAs und damit auch Änderungen der Produkt- und Prozessentwicklung erforderlich werden. Insbesondere Entwicklungen von neuen Arzneimitteln sind nicht so geradlinig wie hier unterstellt.

29. The term 'control strategy' may be misleading, since it can be interpreted to mean it includes technical control mechanisms and not, as it is interpreted here that it serves only for the monitoring of the process.

30. Die deutsche Übersetzung von 'control strategy' als → 'Kontrollstrategie' ist etwas irreführend, da die 'control strategy' auch Elemente zur Steuerung und nicht nur zur Überwachung des Prozesses enthalten kann).

31. For example, during tablet compression the tablet blend may segregate in the container as a result of vibrations during the long running time on the tablet press.

32. z. B. bei der Tablettierung Entmischungen der Pressmasse durch Vibrationen im Vorratscontainer nur bei langer Laufzeit der Tabletttenpresse

33. other purposes: provision of samples for stability testing, pivotal or bioavailability/ bioequivalence testing and pivotal clinical studies

34. andere Zwecke: Bereitstellung von Mustern für Stabilitätsprüfungen, pivotale Bioverfügbarkeits-/ Bioäquivalenzuntersuchungen und pivotale klinische Studien

35. compare: 'Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development', EMEA/CHMP/ICH/518819/2007, December 2008 [identical content to ICH Q8(R2) Part II]

36. vgl. 'Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development', EMEA/CHMP/ICH/518819/2007, December 2008 [inhaltsgleich mit ICH Q8(R2) Part II]

37. Section 3.2.P.2 of the MA application in CTD Format

38. Sektion 3.2.P.2 des Zulassungsantrages im CTD-Format

39. Details concerning QbD approach, including advantages resulting from its application → see Section 2.2.2

40. Details zum QbD-Ansatz, einschließlich der Vorteile, die sich aus seiner Nutzung ergeben → s. Abschnitt 2.2.2

41. Definition of CPV see Annex 15/Glossary

42. Definition CPV siehe Annex 15/Glossary

43. add. differentiation between in-line vs. on-line vs. at-line controls: In-line → no sample is taken from the process material flow; on-line → a sample is diverted from the process which can be returned to the process after analysis; at-line → a sample is taken which is analysed contemporaneously to the process [following the US FDA Guidance for Industry "PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance", September 2004]

44. ad Unterschiede In-line vs. On-line vs. At-line-Kontrollen: In-line → es wird keine Probe aus dem Prozessstrom gezogen; On-line → es wird eine Probe aus dem Prozess abgezweigt, die nach Untersuchung wieder dem Prozessstrom zugeführt werden kann; At-line → es wird eine Probe gezogen, die zeitnah während des Prozesses untersucht wird
[in Anlehnung an US FDA Guidance for Industry „PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance“, September 2004]

45. cf. EMA 'Guideline on process validation', 2014, Section 5.3

46. vgl. EMA 'Guideline on process validation', 2014, section 5.3

47. for example, because the question whether the manufacturing process is a standard process or a non-standard process in the sense of the authorisation guideline depends on whether the manufacturer already manufactures other medicinal products in a similar manner.

48. z. B. weil die Frage, ob ein Herstellungsprozess ein Standardprozess oder ein Nicht-Standardprozess im Sinne der Zulassungsleitlinie ist, auch davon abhängt, ob der Hersteller bereits andere Präparate auf ähnliche Weise produziert oder nicht.

49. regarding the boundaries of the substantial review by GMP inspectors see Section 2.5.8.

50. zu den Grenzen der inhaltlichen Prüfung durch GMP-Inspektorinnen/GMP-Inspektoren siehe Abschnitt 2.5.8

51. In the EMA 'Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form' (CPMP/QWP/486/95 April 1996, Section 4.) it is expressly requested not to make too specific descriptions in the dossier, so that unnecessary changes to the permit are avoided.

Typical example: Although it is relevant of the validity of the process, descriptions in the marketing authorisation dossier typically do not include statements on the handling the material which is rejected at the beginning or end of a single unit dosage process such as tableting, capsule filling or other filling process (capsules, ampules, vials, ...) during fore-running and caster.

52. In der EMA ,Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form' (CPMP/QWP/486/95 April 1996, section 4.) wird ausdrücklich dazu aufgefordert, nicht zu detaillierte Beschreibungen zur Zulassung einzureichen, um unnötige Zulassungsänderungsverfahren zu vermeiden.

Typisches Beispiel: Obwohl für die Validität der Prozesse relevant, enthalten Zulassungsbeschreibungen von Tablettierungen oder von Abfüllungen in Einzeldosen (Kapseln, Ampullen, Vials, ...) in der Regel keine Angaben über die zu Beginn und am Ende eines Prozesses zu verwerfenden Vor- und Nachläufe.

53. As the standard requirements for →process validation do not change as often as the planning data, companies commonly prefer to handle the two aspects separately.

54. Da die Standardvorgaben zur → Prozessvalidierung sich nicht so häufig ändern wie die Planungsdaten, wird von vielen Firmen eine Trennung der beiden Sachverhalte bevorzugt.

55. general expectations for a VMP, see AiM 071211

56. allgemeine Anforderungen an den VMP siehe AiM 071211

57. Validation protocol and forms may be established as identical documents with the appropriate set-up.

58. Validierungsplan und Protokollvorlage können geeignet aufgemacht identische Dokumente sein

59. for example, machine settings not included in the manufacturing description of the marketing authorisation dossier.

60. z. B. in der Zulassungsbeschreibung nicht ausgeführte Maschineneinstellungen

61. Requirements for validation/verification of cleaning methods (see EU GMP Annex 15, Section 10)

62. Vorgaben zur Validierung/Verifizierung von Reinigungsverfahren (siehe EU GMP Anhang 15, Abschnitt 10)

63. See EU GMP Guidelines, Part I Sections 1.12–1.13 (for medicinal products) and Part II Section 2.2 (for materials)

64. siehe EU GMP-Leitfaden Teil I Kap. 1.12–1.13 (f. Arzneimittel) bzw. Teil II Kap. 2.2 (f. Wirkstoffe)

65. General aspects of QRM, see AiM 071218 'Inspection of Quality Risk Management Systems' (<https://www.zlg.de/ärzneimittel/deutschland/qualitätsystem.html>)

66. allgemeine Aspekte von QRM siehe AiM 071218 ,Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen' (<https://www.zlg.de/ärzneimittel/deutschland/qualitätsystem.html>)

67. Basic example: The hardness of film coated tablets is commonly tested only at the core tablet stage, since the influence of the film coating can alter the result.

68. For example, for high-dosage tablets, the routine testing of the homogeneity of the active ingredient assay (content uniformity) is often foregone, since the risk of segregation of the powder blend prior to compression is viewed as low. Particularly in this case it can make sense to address this as part of the → validation.

69. Einfaches Beispiel: Die Bruchfestigkeit von Filmtabletten wird häufig nur auf der Stufe 'Tablettenkerne' geprüft, da der Einfluss der Filmhülle zu Ergebnisverzerrungen führen kann.

70. Beispielsweise wird bei Tabletten, die den Wirkstoff in hoher Konzentration enthalten, häufig auf eine routinemäßige Prüfung der Homogenität des Wirkstoffgehaltes (content uniformity) verzichtet, da das Risiko einer Entmischung der Pulvermischung vor der Verpressung als gering eingeschätzt wird. Gerade weil der Parameter nicht Gegenstand der Routineprüfung ist, mag es sich als notwendig erweisen, ihn im Rahmen der → Validierung zu adressieren.

71. Dissolution as an example of a CQA for a modified-release film-coated tablet: detriment to quality may be cumulative (i.a. caused by variability of the particle sized distribution of the API, granule drying, blending with the lubricant, the compression force during tableting and the settings for the coating process.)

72. Beispiel Dissolution (CQA) bei einer modifiziert freisetzenden Filmtablette: Qualitätseinbußen können additiv (u. a.) durch Variabilitäten der Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes, der Granulatrocknung, der Zumischung des Gleitmittels, des Pressdruck bei der Tablettierung und der Führung des Coatingprozesses entstehen.

73. Whenever a → bracketing approach is selected, all the impacted products and processes are to be listed for which the → validation should apply.

74. Sofern ein → „Bracketing“-Ansatz gewählt wird, sind alle Produkte und Prozesse zu bezeichnen, für die die → Validierung gelten soll.

75. As long as the master batch record permits a range of batch sizes or if the intended batch size for the validation deviates from the commercial batch size

76. Sofern die Herstellungsvorschrift einen Chargengrößenbereich zulässt oder wenn eine von der kommerziellen Chargengröße abweichende Chargengröße der Validierungschargen vorgesehen ist

77. A PAR is understood as a characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria (cf. ICH Q8(R2) Part II/Glossary)

78. Unter einem PAR wird ein definierter Toleranzbereich eines Prozessparameters verstanden, für den nachgewiesen ist, dass ein Prozess, der in diesem Bereich ausgeführt wird während alle anderen Parameter konstant gehalten werden, ein Produkt hervorbringt, das die Qualitätskriterien erfüllt (vgl. ICH Q8(R2) Part II/Glossary)

79. e.g. min–max. tablet press speed (if previously identified as a → critical process parameter)

80. z. B. min–max. Tablettiergeschwindigkeiten (wenn zuvor als → kritischer Prozessparameter identifiziert worden)

81. also for intermediates (e.g. filled parenterals before final sterilisation, spray solutions for granulation or film coating processes); There may be further quality attributes for the finished medicinal product which are not immediately relevant to patient safety (e.g. water content), which however may influence the stability characteristics and thus must be categorized as → critical quality attributes. These CQAs are to be reflected as part of the validation design and as necessary, to be included in stability testing.

82. auch von Zwischenprodukten (z. B. abgefüllte Parenteralia vor der terminalen Sterilisation, Sprühlösungen für Granulations- oder Filmcoatingprozesse); Es gibt zudem Qualitätsattribute des Fertigarzneimittels, die nicht unmittelbar relevant für den Patientenschutz sind (z. B. Wassergehalt), die aber Einfluss auf das Stabilitätsverhalten des Produktes haben und insofern trotzdem als → kritische Qualitätsattribute angesehen werden müssen → diese CQAs sind bei der Festlegung des Validierungsdesigns zu berücksichtigen und ggf. entsprechende Haltbarkeitsprüfungen vorzusehen.

83. For example, special precautions during sampling for microbiological testing or blend uniformity testing of powders to prevent segregation.

84. z. B. besondere Vorkehrungen bei der Entnahme von Proben für mikrobiologische Untersuchungen, bei Mischhomogenitätsproben von Pulvern zur Vermeidung von Entmischungen

85. A manufacturing process can be released for use even if the stability testing required as part of the validation activities have not been completed if the available data do not indicate any negative trends and if (potential other) sufficient proof is available for the selected hold times and expiry dating.

86. Ein Herstellungsprozess kann für die Verwendung freigegeben werden, auch wenn im Rahmen der Validierung gestartete Stabilitätsprüfungen noch nicht abgeschlossen sind, wenn die bisher angefallenen Daten keinen Hinweis auf negative Trends geben und wenn (ggf. anderweitig) ausreichende Belege für festgesetzte Haltezeiten und Haltbarkeitsfristen vorhanden sind.

87. In September 2014 a concept paper for the preparation of ICH Guideline Q12 'Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management' was approved, which serves to make the previous limitations obsolete.

88. Im September 2014 wurde ein Concept Paper zur Erstellung einer ICH-Guideline Q12, 'Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management' verabschiedet, mit dem die bisherigen Hinderungsgründe beseitigt werden sollen.

89. Exceptions are possible for very simple pharmaceutical unit operations, such as dissolving or screening.

90. Ausnahmen sind möglich bei sehr einfachen pharmazeutischen Grundoperationen wie Lösen oder Sieben

91. PARs based on minimal development approaches ('one factor at a time' experiments; see Section 2.2.2.1), in which the interactions between the parameters cannot be determined

92. PARs beruhen auf einem „minimalen“ Entwicklungsansatz („Ein-Faktor-zur-Zeit“-Untersuchungen; vgl. Abschnitt 2.2.2.1), bei dem die Wechselwirkungen zwischen den Parametern nicht festgestellt werden können.

93. see FDA Guidance for Industry 'PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance', September 2004

94. siehe FDA Guidance for Industry ,PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance', September 2004

95. Forms filled out on paper (uncommon now); or for electronic data collection systems often used only for visualisation of the software-controlled analysis and control processes operating autonomously.

96. auf Papier als ausfüllbares Formblatt (nur noch selten); bei elektronischer Messwerterfassung oft nur zur visuellen Aufbereitung von Analyse- und Steuerungsprozessen, die im Hintergrund softwaregesteuert automatisch ablaufen

97. The → control limit is often alternatively called the action limit.

98. die → Eingriffsgrenze wird in Anlehnung an den englischen Begriff 'action limit' auch oft 'Aktionsgrenze' genannt

99. A process which is in a state of control is more easily characterized as a process which is "understood" and which "holds no more surprises" but which is still subject to influences from "background noise", which may not be able to be reduced without excessive effort to reduce influences from avoidable measurement tolerances or imprecision or from raw material variability.

100. Ein beherrschter Prozess kann zwangsläufig auch als ein Prozess beschrieben werden, der „verstanden worden ist und der keine Überraschungen birgt“, der aber einem „Grundrauschen“ unterliegt, das beispielsweise durch kleine, nicht mit angemessenem Aufwand vermeidbare Maßtoleranzen, Messungenauigkeiten und Rohstoffvariabilitäten verursacht wird.

101. Target values may be set values or long-term average or median values, for example (represented as the middle line in the control chart).

102. Zielwerte können z. B. Soll- oder langfristige Mittel- oder Medianwerte sein (in der Kontrollkarte durch die Mittellinie repräsentiert).

103. Exceeding the → control limits does not necessarily mean that the process in question is 'out of control': every statistically distributed characteristic will eventually yield individual values outside of the range of the control limits, even for a process which is under control. It is recognized in SPC that a zero defect process cannot be guaranteed if it is subject to sources of random variation.

104. Die Überschreitung einer → Eingriffsgrenze bedeutet nicht zwangsläufig, dass der betreffende Prozess „außer Kontrolle“ ist: bei einem statistisch verteilten Merkmal können auch in einem kontrollierten Prozess immer einzelne Werte vorkommen, die außerhalb definierter Streugrenzen liegen. In der SPC ist anerkannt, dass „zero defect“ in einem Prozess, der zufälligen Streueinflüssen unterliegt, nicht garantiert werden kann.

105. cf. EU GMP Annex 15, Section 5.19

106. vgl. EU GMP Anhang 15 Ziffer 5.19

107. for example, because the process is still under development.

108. z. B. weil der Prozess sich noch in der Entwicklung befindet

109. It is not expected that the process is already in a state of control at the point of the initial validation; accordingly during evaluation of the validation the → process performance can be determined but not the → process capability.

110. Es wird nicht erwartet, dass der Prozess sich bereits vor der Validierung im Zustand der Beherrschung befindet; entsprechend können in der Validierung nur → Prozessleistungen, aber keine → Prozessfähigkeiten ermittelt werden.

111. based on the mathematical notation of the mean as "?"

112. von der Schreibweise des Mittelwertes als „ \bar{X} “

113. Doc. No. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, 29 March 2012

114. Dok.-Nr. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, 29 March 2012

115. New draft version of Annex 17 from 15 Sep. 2015:http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/pc_quality/consultation_document_annex_17.pdf

116. Entwurf des neuen Annex 17 vom 15.9.2015: http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/pc_quality/consultation_document_annex_17.pdf

3 Form**071229_F01_01¹****Glossary of Terms and Abbreviations****3 Formular****071229_F01_01²****Begriffsdefinitionen und Abkürzungen**

- The contents of form 071229_F01 will be incorporated into AiM 071211 at a later point in time. With the beginning of the effectiveness of AiM 07121106, form 071229_F01 has become obsolete*
- Die Inhalte des Formulars 071229_F01 werden zu einem späteren Zeitpunkt in das AiM 071211 übernommen. Mit Inkraftsetzung des AiMs 07121106 entfällt das Formular 071229_F01.*

Key Words	Annex to AiM on Process Validation	
Reference Quality Document	AiM 071229 "Inspection of the Validation of Manufacturing Processes (Process Validation)"	
Cross-References	Preface of AiMs 071229	
Professional Review	Bernd Bödecker	12 Jul. 2017
Formal Review	Dr. Katrin Reder-Christ	26 Sep. 2017
Mandatory form	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	
Valid in QS System from	26 Sep. 2017	
Effective on		

Schlüsselwörter	Ergänzung AiM zur Prozessvalidierung	
zugrunde liegendes Qualitätsdokument	AiM 071229 „Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)“	
Querverweise, Bezug	Vorwort des AiMs 071229	
fachlich geprüft	Bernd Bödecker	12.07.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.09.2017
Pflichtformular	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
im QS-System gültig ab	26.09.2017	
in Kraft gesetzt		

Hinweis: Die Sortierung erfolgte anhand der deutschen Begriffe. Auf die englische Bezeichnung wurde zurückgegriffen, wenn es keine gebräuchliche deutsche Übersetzung gibt.

Acceptance criteria

Predetermined requirements which must be fulfilled in order to successfully conclude a → validation.

Concurrent validation

A validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the → validation protocol is executed concurrently with the commercialisation of the validation batches. (EU GMP Annex 15, Glossary)¹

Bracketing

A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that the → validation of any intermediate levels is represented by the → validation of the extremes. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Continuous process verification (CPV)²

An alternative approach to → process validation, whereby the performance of the manufacturing process is continuously monitored and evaluated. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Design space

The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g. material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8(R2) Glossary)

Akzeptanzkriterium

Vorab festgelegte Anforderung, die erfüllt sein muss, damit eine → Validierung erfolgreich abgeschlossen werden kann.

begleitende Validierung

(‘concurrent validation’)

Unter außergewöhnlichen Umständen durchgeführte und auf der Basis eines deutlichen Patientennutzens begründete Validierung, bei der der → Validierungsmasterplan gleichzeitig mit der Vermarktung der Validierungsschichten ausgeführt wird. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

‘Bracketing’

Wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz in der Weise, dass nur Chargen an den Extremwerten bestimmter vordefinierter und begründeter Parameter, z. B. Stärke, Chargengröße und/oder Packungsgröße, getestet werden. Das Design unterstellt, dass die → Validierung jedweder Zwischenstufen durch die → Validierung der Extremwerte repräsentiert wird. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

‘Continuous process verification’ (CPV; kontinuierliche Prozessverifikation)³

Eine alternative Herangehensweise an die → Prozessvalidierung, bei der die Leistung des Herstellungsprozesses kontinuierlich überwacht und bewertet wird. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

‘Design Space’

Multidimensionale Kombination und Wechselwirkung von Eingangsvariablen (z. B. Materialeigenschaften) und Prozessparametern, welche nachweislich die Qualität sicherstellen. Das Arbeiten innerhalb des ‘Design Space’ wird nicht als Änderung angesehen. Ein Verlassen des ‘Design Space’ wird als Änderung angesehen und löst normalerweise einen ‘Post-Approval-Change’-Prozess (Verfahren zur Beurteilung von Änderungen nach erteilter Zulassung) bei den Zulassungsbehörden aus. Ein ‘Design Space’ wird vom Antragsteller vorgeschlagen und unterliegt der Beurteilung und Genehmigung durch die Zulassungsbehörden. (ICH Q8(R2) Glossar)

Action limit

Maximum or minimum value represented on a → *quality control chart*. When a control limit is exceeded by the characteristic variable, an action must be taken to control the process. (DIN 55350 Part 33)

Continuous manufacturing

A manufacturing process in which the materials are charged and discharged simultaneously and continuously (in contrast with batch-wise production in which the raw materials are added at the start of the process and the products are removed at the end of the process).⁴

In addition to a number of other advantages, this manufacturing method is appropriate for the application of the → *continuous process verification* approach.

Control strategy (CS)

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures → *process performance* and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q8(R2) Glossary)

Critical material attribute (CMA)

Properties of a raw material or intermediate which may vary and thus influence the medicinal product's → *critical quality attributes* and thus must be monitored or controlled to ensure that the process delivers the desired quality.⁶

Critical process parameter (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a → *critical quality attribute* and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8(R2) Glossary)

Eingriffsgrenze (action limit)

Höchstwert oder Mindestwert einer → *Qualitätsregelkarte*, bei dessen Überschreitung bzw. Unterschreitung durch den Kennwert ein Eingriff erfolgen muss. (DIN 55350 Teil 33)

Kontinuierliche Herstellung

Ein Herstellungsverfahren, bei dem die Materialien dem Herstellungsprozess simultan zu- und wieder abgeführt werden (im Gegensatz zur Chargenproduktion, bei der die Ausgangsmaterialien beim Prozessstart zu- und bei Prozessende wieder abgeführt werden).⁵

Neben einer Reihe anderer Vorteile eignet sich diese Herstellungsweise für die Anwendung der kontinuierlichen Prozessverifikation (→ *continuous process verification*).

Kontrollstrategie (control strategy, CS)

Eine geplante Folge von Kontrollen abgeleitet vom aktuellen Produkt- und Prozessverständnis, um die → *Prozessleistung* und die Produktqualität sicherzustellen. Die Kontrollen können Parameter und Attribute umfassen, die sich auf die Wirkstoffe, Ausgangsstoffe und Komponenten, Betriebsbedingungen für Räume und Ausrüstungen, IPC, Fertigproduktepezifikationen und damit verbundene Methoden und Intervalle für Monitoring und Lenkung beziehen.

(ICH Q8(R2) Glossar)

Kritische Materialeigenschaft (critical material attribute, CMA)

Eigenschaft eines Ausgangsmaterials oder Zwischenproduktes, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein → *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der Prozess die gewünschte Qualität liefert.⁷

Kritischer Prozessparameter (critical process parameter, CPP)

Parameter eines Prozesses, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein → *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der Prozess die gewünschte Qualität liefert. (ICH Q8(R2) Glossar)

Critical quality attribute (CQA) A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit range or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8(R2) Glossary)	Kritisches Qualitätsattribut (‘critical quality attribute’, CQA) Eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft oder Ausprägung, die innerhalb genehmigter Grenzen, eines genehmigten Bereiches oder genehmigter Verteilung sein muss, um die gewünschte Produktqualität sicherzustellen. (ICH Q8(R2) Glossar)
Lifecycle All phases in the life of a product, equipment or facility from initial development or use through discontinuation of use. (EU GMP Annex 15, Glossary)	Lebenszyklus (‘Lifecycle’) Alle Phasen im Leben eines Produktes, einer Anlage oder von Einrichtungen vom Anfang der Entwicklung oder dem Beginn der Nutzung bis zum Ende der Nutzung. (EU GMP Anhang 15, Glossar)
Ongoing process verification (OPV)⁸ Documented evidence that the process remains in a → <i>state of control</i> during commercial manufacture. (EU GMP Annex 15, Glossary)	‘Ongoing process verification’ (OPV; fortgesetzte Prozessverifikation)⁹ Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess während der kommerziellen Herstellung im Zustand der Beherrschung (→ <i>state of control</i>) bleibt. (EU GMP Anhang 15, Glossar)
Prospective validation → <i>Validation</i> carried out before routine production of products intended for sale. (EU GMP Annex 15, Glossary)	Prospektive Validierung Eine vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von für den Verkauf bestimmten Produkten durchgeführte → <i>Validierung</i> . (EU GMP Anhang 15, Glossar)
Proven acceptable range (PAR) A characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria. (ICH Q8(R2) Glossary)	‘Proven Acceptable Range’ (PAR) Ein definierter Bereich eines Prozessparameters, der, wenn innerhalb dieses Bereiches gearbeitet wird und alle anderen Parameter konstant gehalten werden, zu einem Produkt führt, das die maßgeblichen Qualitätskriterien erfüllt. (ICH Q8(R2) Glossar)
Process Analytical Technology (PAT) A system for the organisation, analysis and control of production processes through contemporaneous measurements (during manufacturing) of → <i>critical quality attributes</i> and performance characteristics of raw materials, in-process materials and processes with the purpose of ensuring the quality of the finished product. (ICH Q8(R2) Glossary)	Prozessanalytische Technologie (‘Process Analytical Technology’, PAT) Ein System zur Gestaltung, Analyse und Lenkung von Produktionsprozessen durch zeitnahe Messungen (während der Herstellung) von → <i>kritischen Qualitätseigenschaften</i> und Leistungsmerkmalen von Rohstoffen, In-Prozess-Materialien und Prozessen, mit dem Ziel, die Qualität des Fertigproduktes sicherzustellen. (ICH Q8(R2) Glossar)
Process design Process design is the activity of defining the commercial manufacturing process that will be reflected in planned master production and control records. (US FDA Guidance for Industry ‘Process Validation: General Principles and Practices’, January 2011)	Prozessdesign (‘process design’) Die Tätigkeit der Festlegung des kommerziellen Herstellungsprozesses und der Strategie für die Prozesskontrolle, die sich in geplanten Vorlagedokumenten für Herstellungs- und Prüfprotokollen widerspiegeln. (US FDA Guidance for Industry ‘Process Validation: General Principles and Practices’, January 2011)

Process capability

Preliminary note: All the following definitions regarding process capability are based on DIN ISO 3534-2:2013-12. It is beyond the scope of a glossary to go into depth on statistical details¹⁰. It is recommended, if required, to consult the referenced standard.

The capability of a process is an estimate of the distribution of a characteristic value or attribute relating to a process which is in a → *state of control*; the distribution describes the suitability of the process to achieve a certain characteristic which meets the defined requirements for that attribute.

Process capability index Cp

Index for the → *process capability* given in reference to a defined tolerance¹².

The process capability index is often given as a ratio of the defined tolerance range to the size of the control range of the process, which is in statistical control.

The control range extends from the 99.865% quantile to the 0.135% quantile of the [measured] distribution (i.e. 99.73% of the characteristic's values lie within the control range).

In the case of a normal distribution, the length of the control range is given as six times the standard deviation 6σ or $6s$, if the standard deviation is estimated based on a random sample (in the case of a normal distribution, 99.73% of the characteristic's values are within the range of $\bar{X} \pm 3s$).

In this case $Cp = (U - L) / 6s$

[where U = maximum value (upper specification limit) and L = minimum value (lower specification limit)]

Lower process capability index (CpkL)

Index giving the → *process capability* in reference to the minimum value L (lower specification limit).

Prozessfähigkeit (,process capability')

Vorbemerkung:

Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessfähigkeit sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details¹¹ einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.

Die Prozessfähigkeit ist ein Schätzwert für die Werteverteilung eines Merkmals, eines Prozesses, der als beherrschter Prozess (→ *,state of control*) dargelegt wurde; die Werteverteilung beschreibt die Eignung eines Prozesses, ein Merkmal (eines Produkts mit einer Werteverteilung) zu realisieren, das die an das Merkmal gestellte Anforderung erfüllen wird.

Prozessfähigkeitsindex; Cp (,process capability index')

Index der die → *Prozessfähigkeit* in Bezug auf eine festgelegte Toleranz¹³ angibt.

Der Prozessfähigkeitsindex wird häufig angegeben als Verhältnis der festgelegten Toleranz zu der Länge eines Bezugsbereiches für einen beherrschten Prozess.

Der Bezugsbereich ist der Bereich, der vom 99,865%-Quantil und vom 0,135%-Quantil der [gemessenen] Verteilung begrenzt wird (d. h. 99,73% der Merkmalswerte sind innerhalb des Bezugsbereiches).

Bei der Normalverteilung kann die Länge des Bezugsbereiches angegeben werden als sechsfache Standardabweichung 6σ , oder $6s$, wenn die Standardabweichung aus einer Stichprobe geschätzt wird (im Falle der Normalverteilung liegen 99,73% der Merkmalswerte innerhalb von $\bar{X} \pm 3s$).

In dem Fall ist also $Cp = (U - L) / 6s$

[mit U = Höchstwert (,upper specification limit') und L = Mindestwert (,lower specification limit')]

unterer Prozessfähigkeitsindex; CpkL (,lower process capability index')

Index, der die → *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Mindestwert L (,lower specification limit') angibt.

Upper process capability index (CpkU)

Index giving the → *process capability* in reference to the maximum value U (upper specification limit).

**oberer Prozessfähigkeitsindex; CpkU
(,upper process capability index')**

Index, der die → *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Höchstwert U (,upper specification limit') angibt.

Minimum process capability index (Cpk)

The smaller of the two indices → *upper process capability index* and → *lower process capability index*.

**kleinster Prozessfähigkeitsindex; Cpk
(,minimum process capability index')**

der kleinere der Indizes → *oberer Prozessfähigkeitsindex* und → *unterer Prozessfähigkeitsindex*.

Process performance

Preliminary note: All the following definitions regarding process capability are based on DIN ISO 3534-2:2013-12. It is beyond the scope of a glossary to go into depth on statistical details (for example, the calculation of key figures as a function of the statistical distribution (normal distribution, non-normal distribution) of the studied characteristic). It is recommended, if required, to consult the referenced standard.

Prozessleistung (,process performance')

Vorbemerkung:

Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessleistung sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details (z. B. die Berechnung von Kennzahlen in Abhängigkeit von der statistischen Verteilung (Normalverteilung, nichtnormale Verteilungen) des betrachteten Merkmals") einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.

Process performance is a statistical quantity for the distribution of a characteristic value relating to a process, which **cannot** be presented as being in a → *state of control*.

Die Prozessleistung ist ein statistisches Maß für die Werteverteilung eines Merkmals aus einem Prozess, der **nicht** als beherrschter Prozess (→ *,state of control*) dargelegt werden konnte.

The process performance can (in contrast to → *process capability*) include sources of variability from systematic causes of variability the significance of which cannot be predicted.

Die Prozessleistung kann (im Gegensatz zur → *Prozessfähigkeit*) Streuungskomponenten aus systematischer Streuungsursache enthalten, deren Bedeutung nicht vorhersagbar ist.

Process performance index (Pp)

An index of the → *process performance* in relation to a defined tolerance¹⁴.

**Prozessleistungsindex¹⁵; Pp
(,process performance index')**

Index der die → *Prozessleistung* in Bezug auf eine festgelegte Toleranz¹⁶ angibt.

The process performance index is commonly given as a ratio between the defined tolerance to the length of the control range for a controlled process.

Der Prozessleistungsindex wird häufig angegeben als Verhältnis der festgelegten Toleranz zu der Länge eines Bezugsbereiches für einen beherrschten Prozess.

The control range is the span from the 99.865% quantile to the 0.135% quantile of the [measured] distribution (i.e. 99.73% of the characteristic's values lie within the control range).

Der Bezugsbereich ist der Bereich, der vom 99,865%-Quantil und vom 0,135%-Quantil der [gemessenen] Verteilung begrenzt wird (d. h. 99,73% der Merkmalswerte sind innerhalb des Bezugsbereiches).

In the case of a normal distribution, the length of the control range is given as six times the standard deviation 6σ or $6s$, if the standard deviation is estimated based on a random sample (in the case of a normal distribution, 99.73% of the characteristic's values are within the range of $\bar{X} \pm 3s$).

Bei der Normalverteilung kann die Länge des Bezugsbereiches angegeben werden als sechsfache Standardabweichung 6σ , oder $6s$, wenn die Standardabweichung aus einer Stichprobe geschätzt wird (im Falle der Normalverteilung liegen 99,73% der Merkmalswerte innerhalb von $\bar{X} \pm 3s$).

In this case $P_p = (U - L) / 6s$

[where U = upper specification limit and L = lower specification limit]

Lower process performance index (PpkL)

Index giving the → process performance in relation to the lower specification limit L .

Upper process performance index (PpkU)

Index giving the → process performance in relation to the upper specification limit U .

Minimum performance index (Ppk)

The smaller of the two indices → *upper process performance index* and → *lower process performance index*.

Process validation

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Quality control chart

A form for the graphical representation of statistical variables for a series of random samples including → *control limits* (upper and/or lower) and often also including → *warning limits* and a middle line. (DIN 55350 Part 33)

Quality risk management (QRM)

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to a medicinal product's quality across the entire product lifecycle. (ICH Q9, identical in EU GMP Guidelines Part I Section 1.12 and Part II Section 2.20)

Quality by design

A systematic approach to drug development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and → *quality risk management*. (ICH Q8(R2) Glossary)

In dem Fall ist also $P_p = (U - L) / 6s$

[mit U = Höchstwert (‘upper specification limit’) und L = Mindestwert (‘lower specification limit’)]

unterer Prozessleistungsindex; PpkL

(‘lower process performance index’)

Index, der die → Prozessleistung in Bezug auf den Mindestwert L (‘lower specification limit’) angibt.

oberer Prozessleistungsindex; PpkU

(‘upper process performance index’)

Index, der die → Prozessleistung in Bezug auf den Höchstwert U (‘upper specification limit’) angibt.

kleinster Prozessleistungsindex; Ppk

(‘minimum performance index’)

der kleinere der Indizes → *oberer Prozessleistungsindex* und → *unterer Prozessleistungsindex*.

Prozessvalidierung

Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

Qualitätsregelkarte (‘quality control chart’)

Formblatt zur graphischen Darstellung von statistischen Kennwerten für eine Serie von Stichproben mit → *Eingriffsgrenzen* (obere und/oder untere) sowie häufig auch mit → *Warngrenzen* und einer Mittellinie. (DIN 55350 Teil 33)

Qualitätsrisikomanagement (QRM)

Ein systematischer Prozess zur Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überprüfung der Risiken für die Qualität der Arzneimittel während des gesamten Produktlebenszyklus. (ICH Q9, identisch in EU-GMP-Leitfaden Teil I Kap. 1.12 und Teil II Kap. 2.20)

,Quality by Design‘

Systematische Vorgehensweise in der Arzneimitteltwicklung, die ausgehend von vorab definierten Zielen Produkt- und Prozessverständnis und Prozesslenkung betont und auf solider Wissenschaft und → *Qualitätsrisikomanagement* basiert. (ICH Q8(R2) Glossar)

Quality target product profile (QTPP)

A prospective summary of the quality characteristics of a drug/medicinal product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (*ICH Q8(R2) Glossary*)

‘Quality Target Product Profile’ (QTPP)

Eine vorausblickende Zusammenfassung der Qualitätscharakteristika eines Arzneimittels, die idealerweise erreicht werden soll, um die gewünschte Qualität unter Berücksichtigung von Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu gewährleisten. (*ICH Q8(R2) Glossar*)

Real time release testing

The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (*ICH Q8(R2) Glossary*)

‘Realtime Release Testing’

Die Fähigkeit, die Qualität eines Inprozess- oder Fertigproduktes anhand von Prozessdaten zu bewerten, die typischerweise eine valide Kombination von gemessenen Materialeigenschaften und Prozesskontrollen beinhalten. (*ICH Q8(R2) Glossar*)

Risk analysis

The estimation of the risks associated with an identified hazard. (*ICH Q9 Glossary*)

Risikoanalyse

Die Schätzung des mit einer identifizierten Gefahr assoziierten Risikos. (*ICH Q9 Glossar*)

Risk assessment

The systematic process of organizing information to support a risk decision to be made within a risk management process. It consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards. (*ICH Q9 Glossary*)

Risikobeurteilung

Ein systematischer Prozess zur Organisation von Informationen, um eine Risikoentscheidung zu unterstützen, die im Rahmen eines Risikomanagementprozesses getroffen werden soll. Er besteht aus der Identifizierung von Gefahren und der Analyse und Bewertung der Risiken, die mit dem Ausgesetztsein der Gefahr verbunden sind. (*ICH Q9 Glossar*)

Risk evaluation

The comparison of the estimated risk to given risk criteria using quantitative or qualitative scale to determine the significance of the risk. (*ICH Q9 Glossary*)

Risikobewertung

Der Vergleich des geschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien unter Verwendung eines quantitativen oder qualitativen Maßstabes zur Bestimmung der Bedeutung des Risikos. (*ICH Q9 Glossar*)

Risk identification

The systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description. (*ICH Q9 Glossary*)

Risikoidentifizierung

Die systematische Verwendung von Informationen, um potenzielle Quellen von Schaden (Gefahr) zu identifizieren, die sich auf die Risikofrage oder Problembeschreibung beziehen. (*ICH Q9 Glossar*)

State of control

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable → process performance and product quality. (*EU GMP Annex 15, Glossary*)

‘State of Control’ (Zustand der Beherrschung)

Ein Zustand, in dem die definierten Kontrollen beständig dafür sorgen, dass die → Prozessleistung und die Produktqualität gesichert sind. (*EU GMP Anhang 15, Glossar*)

Statistical process control (SPC)

Activities oriented to reduce variability in processes, to increase process knowledge and to operate the process in the desired manner using statistical methods. (DIN ISO 3534-2:2013-12, Section 2.1.8)

Traditional approach

A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Validation

Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results. (EU GMP Guidelines, Glossary)

Validation master plan (VMP)

A document which summarizes a company's terms, intentions, responsibilities and procedures related to → validation.

Warning limit

Maximum or minimum value within a → quality control chart, which, when exceeded makes it necessary to perform additional monitoring of the process, whereby these limit values are closer to the middle value than the → control limits. (DIN 55350 Part 33)

Knowledge management

A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Worst case

A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions.

Such conditions do not necessarily induce product or process failure. (EU GMP Annex 15, Glossary)

Statistische Prozesslenkung**(,statistical process control', SPC)**

Tätigkeiten, die darauf gerichtet sind, mittels statistischer Verfahren die Streuung zu verringern, das Wissen über den Prozess zu verbessern und den Prozess in der gewünschten Weise zu lenken. (DIN ISO 3534-2:2013-12, Abschnitt 2.1.8)

Traditioneller Ansatz

Ein Ansatz zur Produktentwicklung, bei dem Sollwerte und Arbeitsbereiche für Prozessparameter definiert werden, um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

Validierung

Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Geräte, Anlagen, Materialien und/oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. (EU GMP-Leitfaden, Glossar)

Validierungsmasterplan**(,validation master plan', VMP)**

Dokument, das Begriffe, Absichten, Verantwortlichkeiten und Vorgehensweisen einer Firma in Bezug auf die → Validierung zusammenfasst.

Warngrenze (,warning limit', ,alert limit')

Höchstwert oder Mindestwert einer → Qualitätsregelkarte, bei dessen Überschreitung bzw. Unterschreitung durch den Kennwert im Allgemeinen eine verstärkte Überwachung des Prozesses erforderlich ist, wobei diese Grenzwerte näher an der Mittellinie liegen als die → Eingriffsgrenzen. (DIN 55350 Teil 33)

Wissensmanagement**(,Knowledge management')**

Ein systematischer Ansatz, um Informationen zu erhalten, zu analysieren, aufzubewahren und zu verteilen. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

,Worst case'

Eine Bedingung oder ein Satz von Bedingungen, welche die oberen und unteren Prozessgrenzen und -umstände innerhalb der Verfahrensanweisungen umfassen, bei denen, verglichen mit den Idealbedingungen, fehlerhafte Prozesse oder Produkte mit der größten Wahrscheinlichkeit auftreten.

Diese Bedingungen verursachen nicht zwangsläufig Prozess- oder Produktfehler. (EU GMP Anhang 15, Glossar)

1. *Reviewer's remark: In the German version there is a mistake as they use validation master plan instead of validation protocol.*
2. *It can be difficult to differentiate between the concepts of → continuous process verification and → ongoing process verification (called 'continued process verification' in USA); it is therefore recommended to use the British term.*
3. *Es ist im Deutschen (wie im Englischen) schwierig, die verschiedenen Konzepte für → 'continuous process verification' und → 'ongoing process verification' (in USA: 'continued process verification' genannt) sprachlich auseinanderzuhalten; es wird empfohlen, die mittlerweile etablierten englischen Begriffe zu verwenden.*
4. *Based on FDA presentation "FDA perspective on continuous manufacturing"; IFPAC annual meeting, Balti-more 2012; (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341197.pdf>, downloaded 9 Feb. 2017)*
5. *angelehnt an FDA-Vortrag „FDA perspective on continuous manufacturing“; IFPAC annual meeting, Baltimore 2012; (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341197.pdf>, abgerufen 9.2.2017)*
6. *Based on the definition of → critical process parameter [→ critical material attributes are not explicitly mentioned in the EU marketing authorisation and GMP guidelines, but basically have the same significance as → Critical Process Parameters]*
7. *in Anlehnung an die Definition für → kritische Prozessparameter [→ kritische Materialeigenschaften sind in EU-Zulassungs- und GMP-Richtlinien nicht explizit erwähnt, haben grundsätzlich aber die gleiche Bedeutung wie → kritische Prozessparameter]*
8. *It can be difficult to differentiate between the concepts of → continuous process verification and → ongoing process verification (called 'continued process verification' in USA); it is therefore recommended to use the British term.*
9. *Es ist im Deutschen (wie im Englischen) schwierig, die verschiedenen Konzepte für → 'continuous process verification' und → 'ongoing process verification' (in USA: 'continued process verification' genannt) sprachlich auseinanderzuhalten; es wird empfohlen, die mittlerweile etablierten englischen Begriffe zu verwenden.*
10. *For example, the calculation of key figures as a function of the statistical distribution (normal distribution, non-normal distribution) of the studied characteristic*
11. *z. B. die Berechnung von Kennzahlen in Abhängigkeit von der statistischen Verteilung (Normalverteilung, nichtnormale Verteilungen) des betrachteten Merkmals*
12. *In a pharmaceutical context the tolerance of product characteristics generally refers to the range within the specification limits (minimum and maximum values).*
13. *im pharmazeutischen Kontext ist mit 'Toleranz' bei Produktmerkmalen in der Regel der Bereich innerhalb der Spezifikationsgrenzen (Mindest- und Höchstwert) gemeint*
14. *In a pharmaceutical context the tolerance of product characteristics generally refers to the range within the specification limits (minimum and maximum values).*
15. *die korrekte deutsche Bezeichnung ist potenzieller → Prozessleistungsindex; aus Vereinfachungsgründen wird hier durchgängig nur die geläufige Kurzbezeichnung verwendet*
16. *im pharmazeutischen Kontext ist mit 'Toleranz' bei Produktmerkmalen in der Regel der Bereich innerhalb der Spezifikationsgrenzen (Mindest- und Höchstwert) gemeint*

Stichwortverzeichnis

A		
AiM 07122901 (ZLG)		
- Begriffsdefinitionen	74	
- Prozessvalidierung	3	
D		
Design Space	55	
E		
Entwicklungsansatz, erweiterter		
- Prozessvalidierung	19	
Entwicklungsansatz, minimaler		
- Prozessvalidierung	18	
H		
Hybridansatz		
- Prozessvalidierung	24	
K		
klinisches Prüfpräparat		
- Prozessvalidierung	7	
L		
Labormaßstab	15	
M		
Monitoringprogramm		
- Prozessvalidierung	52	
P		
PAT		
- siehe Technologie, prozessanalytische	57	
Pilotcharge	16	
Prozessänderung		
- Prozessvalidierung	53	
Prozessfähigkeit	64	
Prozesslenkung, statistische (SPC)	59	
Prozessparameter, kritischer (CPP)	14	
Prozessvalidierung		
- AiM 07122901 (ZLG)	3	
- Durchführung	48	
- Entwicklungsansatz, erweiterter	19	
- Entwicklungsansatz, minimaler	18	
- GMP-Anforderung	27	
- Herangehensweise	11	
- Hybridansatz	24	
- klinisches Prüfpräparat	7	
- Monitoringprogramm	52	
Q		
Qualitätsattribut, kritisches		
- Prozessvalidierung	12, 55	
Quality by Design		
- Prozessvalidierung	18	
Quality Target Product Profile (QTPP)		
R		
Real Time Release Testing (RTRT)		
S		
Scale-up		
T		
Technologie, prozessanalytische (PAT)		
Technologietransfer		
- Prozessvalidierung	53	
V		
Validierung, traditionelle		
- Prozessvalidierung	22	

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-151-3

1. Auflage 2019

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2020 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Thomas Peither
Aufsichtsrat: Horst Geiger (Vorsitz)

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Redaktion: Nadja Schaubhut, Sabine Rabus, Maas & Peither AG
Übersetzung: G. Morgan, i. A. Maas & Peither AG
Review: Dr. S. Pommeranz, Concept Heidelberg
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.

GMP-BERATER

↙ EIN MUSS FÜR JEDEN GMP-VERANTWORTLICHEN!

Sie wollen stets aktuell und umfassend informiert sein?
Bei Ihrer GMP-Arbeit auf der sicheren Seite sein?
Dann nutzen Sie jetzt die **umfassendste GMP-Wissenssammlung** der Welt!

- ✓ Immer GMP-compliant
- ✓ Inspektionen einfach bestehen
- ✓ Sicherheit in der GMP-Argumentation

GMP-Praxiswissen Zur sofortigen Umsetzung, geschrieben von Experten aus der Praxis!

GMP-Regularien Alle relevanten GMP-Regelwerke – national und international – mit deutscher Übersetzung.

Den **GMP-BERATER** gibt es in verschiedenen Abo-Varianten.
Wählen Sie die für Sie optimale Version!

Für weitere Informationen und einen kostenlosen Testzugang:



www.gmp-verlag.de



GMP Compliance Adviser



Sie arbeiten international und benötigen englische Referenzliteratur?

Der GMP Compliance Adviser ist das englische Pendant zum GMP-BERATER.

In verschiedenen Abo-Varianten erhältlich.

SOP-Sammlung

↙ BEST PRACTICE FÜR ALLE GMP-BEREICHE

Nutzen Sie die Best-Practices unserer GMP-Experten – mit Vorlagen für Standardarbeitsanweisungen, die Sie ganz einfach für Ihr Unternehmen anpassen können. Zahlreiche Erklärungen und nützliche Tipps unterstützen Sie dabei. Die SOPs dienen als Vorlage für neu zu erstellende SOPs und zur Optimierung vorhandener SOPs.

Alle SOPs berücksichtigen die aktuellen regulatorischen GMP-Anforderungen.

Themen-Bereiche der SOP-Sammlung:

- Qualitätsmanagement
- Qualitätskontrolle
- Personal
- Dokumentation
- Gebäude/Ausrüstung
- Material/Produkt
- Transport
- Stellenbeschreibungen (Schlüsselpersonen)
- Site Master File

Sofort bearbeitbar!



Sie erhalten die SOP-Sammlung

- als Print-Version inkl. Word-Dateien,
- als Word-Dateien zum Download

(jeweils mit oder ohne Erweiterungs-Service)

Alle SOPs sind auch als Einzeldownload erhältlich.

www.sop-sammlung.de



▼ Bücher & E-Books aus dem Sortiment

GMP-Regularien ORIGINALE MIT DEUTSCHER ÜBERSETZUNG

Erhältlich als Spiralbuch (DIN A6) oder als E-Book

- EU-GMP-Leitfaden Teil I
- EU-GMP-Leitfaden Teil II
- GMP-Gesetze der USA
- GMP-Regelwerke zur Qualifizierung und Validierung
- GMP-Regelwerke zu computergestützten Systemen
- GMP-Regelwerke zur Datenintegrität
- Anforderungen der US-FDA an die Computervalidierung
- GDP-Regelwerke für Logistik und Großhandel
- AMWHV
- Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)
- Arzneimittelgesetz Deutschland (AMG)

GMP-Fachwissen AUS DER PRAXIS FÜR DIE PRAXIS

Qualität

- Datenintegrität im Pharmaunternehmen Anforderungen im Arzneimittellebenszyklus berücksichtigen
- Papierbasierte und elektronische Dokumentation für die Pharmaindustrie Anforderungen an GMP-konforme Dokumentationssysteme
- Wichtige Dokumente in der Arzneimittelherstellung GMP-konforme Umsetzung und Beispiele für die Pharmaindustrie
- Qualifizierung u. Validierung aus Behördensicht GMP-konforme Umsetzung des Annex 15
- Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag Wichtige GMP-Aspekte für Auftraggeber und Auftragnehmer

Technik

- Planung von pharmazeutischen Produktionsanlagen GMP-Anforderungen rechtzeitig im Anlagenbau umsetzen
- Qualifizierung von pharmazeutischen Produktionsanlagen GMP-Anforderungen bei Inbetriebnahme und Anlagenprüfung richtig umsetzen
- GMP-konformer Betrieb von pharmazeutischen Produktionsanlagen GMP-Anforderungen für Anlagenbauer in die Praxis umsetzen
- Reinräume richtig planen GMP-konforme Gestaltung von Produktionsräumen
- Raumlufttechnik im pharmazeutischen Herstellungsbetrieb GMP-konforme Gestaltung der Lüftungstechnik für die Arzneimittelherstellung
- Pharmawasser – Inhaltsstoffe, Grenzwerte, Anlagenkonzepte Reinstwasser für Herstellung und Labor
- Auslegung, Installation und Qualifizierung von Pharmawasser-Systemen Reinstwasser für Herstellung und Labor

Herstell.

- Computergestützte Systeme im GMP-Umfeld Hardware und Software GMP-konform validieren und betreiben
- Elektronisches Datenmanagement im GMP-Umfeld GMP-konforme IT-Systeme in der Arzneimittelherstellung
- Raumklassen und Personalhygiene in der Arzneimittelherstellung GMP-Anforderungen einfach in der Praxis umsetzen
- Produktionshygiene und Monitoring in der Arzneimittelherstellung GMP-Anforderungen einfach in der Praxis umsetzen
- Pharmawasser-Systeme wirtschaftlich betreiben Reinstwasser für Herstellung und Labor

Labor

- Datenintegrität bei computergestützten Systemen Umsetzung im Pharmalabor
- Kernprozesse im Pharmalabor GMP-konforme Analytik von der Probenahme bis zur Dokumentation
- Stabilität, Mikrobiologie und Lohnanalytik GMP-konforme Umsetzung im Pharmalabor
- Materialien und Ausrüstung im Pharmalabor GMP-konformer Umgang mit Substanzen, Geräten und Systemen
- Lagerung von Arzneimitteln GMP- und GDP-Anforderungen richtig in die Praxis umsetzen
- Transport von Arzneimitteln GMP- und GDP-Anforderungen richtig in die Praxis umsetzen

Als Hardcover oder
E-Book erhältlich!



Stand: Mai 2020