

Hiob, Ohlendorf, Peither, Reuter, Röcker, Wawretschek

Qualifizierung von pharmazeutischen Produktionsanlagen

GMP-Anforderungen bei Inbetriebnahme
und Anlagenprüfung richtig umsetzen

2., aktualisierte Auflage 2023



GMP-Fachwissen TECHNIK



PDF Download

GMP-BERATER Auszug



Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
2	Anforderungen an die Qualifizierung aus Behördensicht	2
2.1	Grundsätze der Qualifizierung	2
2.2	Rechtliche Aspekte	11
2.3	Verantwortlichkeiten	13
2.4	Ablauf der Qualifizierung	14
2.5	Qualifizierung durch den Lieferanten (FAT/SAT)	33
2.6	Umgang mit Qualifizierungsdaten	39
2.7	Anforderungen an die Dokumentation	44
3	Tätigkeiten im Vorfeld der Qualifizierung	51
3.1	Ablauf der Qualifizierung	51
3.2	Beschaffungsprozedere	52
3.3	Verantwortlichkeiten	57
3.4	Qualifizierungsteam	57
3.5	Risikoanalyse	58
4	Qualifizierungsdokumentation	65
4.1	Allgemeine Anforderungen	65
4.2	Validierungs-/Qualifizierungsmasterplan	69
4.3	Gliederung der Qualifizierungsdokumente	75
4.4	Dokumentenstruktur der Qualifizierung	78
4.5	Technische Dokumentation	82
5	Designqualifizierung (DQ)	84
5.1	Die Designqualifizierung im Projektablauf	85
5.2	Durchführung und Dokumentation der Designqualifizierung	86
5.3	Risikoanalysen in der Design-Phase	88
5.4	Benutzeranforderungsspezifikation (User Requirements Specification (URS)/ Lastenheft)	91
5.5	Ausschreibung und Angebot	97
5.6	Vertragsabschluss	97
5.7	Pflichtenheft	98
5.8	Konfigurationspezifikation	101
5.9	Tracematrix (Vollständigkeitsnachweis)	104
5.10	DQ-Bericht	107
6	Installationsqualifizierung (IQ)	108
6.1	Ziele und Inhalte der Installationsqualifizierung	108
6.2	Technische Dokumentation	108
6.3	Die Installationsqualifizierung im Projektablauf	110
6.4	Durchführung und Dokumentation der IQ	111
7	Funktionsqualifizierung (OQ)	114
7.1	Ziele und Inhalte der Funktionsqualifizierung	114
7.2	Die Funktionsqualifizierung im Projektablauf	115
7.3	Durchführung und Dokumentation der OQ	116
7.4	Funktionsqualifizierung am Beispiel eines Wirbelschichttrockners	119

8	Leistungsqualifizierung (PQ)	123
8.1	Ziele und Inhalte der Leistungsqualifizierung	123
8.2	Die Leistungsqualifizierung im Projektablauf	124
8.3	Durchführung und Dokumentation der PQ	125
8.4	Leistungsqualifizierung am Beispiel einer Abfülllinie	127
9	Qualifizierung durch externe Dienstleister	130
9.1	Delegation und Verantwortung	130
9.2	Einbindung von Beratern in den Qualifizierungsprozess	131
9.3	Verlagerung von Teilen der Qualifizierungsaktivitäten an Ingenieurbüros	131
9.4	Verlagerung von Qualifizierungsaktivitäten zum Lieferanten	131
10	Qualifizierung im Lebenszyklus (Life Cycle)	135
10.1	Life-Cycle-Konzept und Tools: Ein Überblick	135
10.2	Änderungsmanagement (Change Control) und (Re-)Qualifizierung	138
10.3	Periodischer Review und Periodische Requalifizierung	139
11	Muster-SOP Qualifizierung von Anlagen und Geräten	144
1.	Geltungsbereich	146
2.	Ziel/Zweck	146
3.	Anwendungsbereich	146
4.	Definitionen/Abkürzungen	146
5.	Grundlagen	148
6.	Arbeitsablauf und Verantwortlichkeiten	149
7.	Führung und Ablage von Dokumenten	162
8.	Anhänge	164
	Anhang 1: Änderungshistorie (leere Dokumentvorlage)	165
	Anhang 2: Verteiler und Schulungsnachweis (leere Dokumentvorlage)	166
	Anhang 3: Ablaufdiagramm für Qualifizierungen	168
	Anhang 4: Einstufung in Risikoklassen	172
	Anhang 5: Checkliste für Qualifizierung der Risikoklasse 1	175
	Anhang 6: FAT/SAT-Plan/-Protokoll	179
	Anhang 7: Qualifizierungsmatrix (Traceability Matrix)	183
12	Informationsquellen	184
13	Die Autoren	186
	Index	189

1 Einführung

Qualifizierung muss sein. Nicht nur, um die Anforderungen der Behörde zu erfüllen, sondern um sicher zu stellen, dass ein Ausrüstungsgegenstand, den man für viel Geld gekauft hat, auch genau das tut, was man von ihm erwartet.

In diesem Buch erfahren Sie, wie Ihnen beides gelingt!

Grundlegende Voraussetzung für jede erfolgreiche Qualifizierung ist die Kenntnis der einschlägigen Regularien. Dr. Michael Hiob erläutert, welche **Anforderungen aus Behördensicht** an eine GMP-konforme Qualifizierung gestellt werden. Grundlage hierfür ist der Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden. Von zentraler Bedeutung sind dabei der risikobasierte Ansatz, das Lebenszykluskonzept und die ausschließlich prospektive Vorgehensweise. Darüber hinaus erläutert der Autor weitere wichtige Aspekte wie die Entwicklung des Anlagendesigns, die Einbindung von GEP-Aktivitäten und den richtigen Umgang mit Qualifizierungsdaten.

Qualifizierung ist Teamwork. Damit die Qualifizierung gelingt, müssen Vertreter verschiedener Bereiche ihr Wissen und Können einbringen. Dabei müssen die Weichen für einen reibungslosen Ablauf schon früh gestellt werden. Ulrike Reuter zeigt, welche **Tätigkeiten im Vorfeld der Qualifizierung** ausschlaggebend für das Gelingen sind. Dazu gehören das Beschaffungsprozedere, die Gründung des Qualifizierungsteams und die rechtzeitige Auseinandersetzung mit dem Thema Risikoanalyse.

Qualifizierung muss dokumentiert werden. Damit auch bei umfangreichen Projekten der Überblick nicht verloren geht, sollte nicht nur jedes einzelne Dokument übersichtlich gegliedert sein, sondern es muss auch eine Dokumentenstruktur für die gesamte **Qualifizierungsdokumentation** festgelegt werden. Dies wird von Thomas Peither anhand einiger Modelle anschaulich erklärt.

Qualifizierung verläuft in Etappen. Welche Ziele und Inhalte die einzelnen Qualifizierungsstufen – **DQ, IQ, OQ und PQ** – haben, und worauf bei der Durchführung und Dokumentation der Tests zu achten ist, erläutern Ulrike Reuter und Rainer Röcker anhand verschiedener Beispiele.

Qualifizierung ist Chefsache. In der Praxis werden Qualifizierungsaktivitäten häufig an **externe Dienstleister** delegiert. Die Verantwortung für die Durchführung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und in Übereinstimmung mit den GMP-Regularien verbleibt jedoch beim Pharmazeutischen Unternehmer. Ulrike Reuter geht auf die Vor- und Nachteile einer externen Qualifizierung ein und erläutert die wichtigsten Aspekte, die zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer zu klären sind.

Qualifizierung ist keine Einbahnstraße. Der **Lebenszyklus** einer Anlage beginnt mit der initialen Qualifizierung und endet erst mit der Stilllegung. Ulrike Reuter beschreibt, wie regelmäßige Kalibrierungs-, Wartungs- und Instandhaltungsmaßnahmen, ein effektives Änderungsmanagement und regelmäßige Überprüfungen dazu beitragen, den einmal erreichten Qualifizierungsstatus aufrecht zu erhalten.

Last but not least: die Grundsätze, Zuständigkeiten und Abläufe bei der Qualifizierung müssen in einer SOP beschrieben werden. Eine wichtige Orientierungshilfe bietet Ihnen unsere Muster-SOP „Qualifizierung von Anlagen und Geräten“ von Silke Ohlendorf und Cornelia Wawretschek.

Schopfheim, Juli 2023

2 Anforderungen an die Qualifizierung aus Behördensicht

Dr. Michael Hiob

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welchen Zweck erfüllt die Qualifizierung?
- Welche Bedeutung hat das Anlagendesign für die Qualifizierung?
- Welche Rahmenbedingungen müssen erfüllt sein?
- Welche arzneimittelrechtlichen Anforderungen sind zu beachten?
- Wer ist für die Qualifizierung verantwortlich?
- In welchen Phasen sollte eine Qualifizierung ablaufen; was ist jeweils der Prüfinhalt?
- Was gilt bei der Evaluation und Requalifizierung?
- Was ist zu beachten, wenn externe Dienstleister eingebunden werden sollen?
- Wie geht man mit Qualifizierungsdaten um?
- Wie sollte die Qualifizierung dokumentiert werden?

2.1 Grundsätze der Qualifizierung

2.1.1 Ziel und Zweck



Qualifizierung

„das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung eines Produktes, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht, geeignet ist“

Abbildung 2-1 Definition „Qualifizierung“ (§ 2 Nr. 17 AMWHV)

Anlagen, die in der Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, müssen für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sein. Ihre Funktionalität und Leistung müssen zuverlässig und reproduzierbar gewährleistet sein. Dies sind wesentliche Voraussetzungen dafür, dass Arzneimittel fehlerfrei hergestellt werden können.

Anlagen, die einen signifikanten Einfluss auf die Arzneimittelqualität haben, sind zu qualifizieren. Die Qualifizierung soll belegen, dass die eingesetzten Anlagen die vorab definierten Anforderungen mit hoher Sicherheit, d. h. mit hoher Wahrscheinlichkeit, erfüllen. Qualifizierungstätigkeiten sind daher immer mit statistischen Untersuchungen verbunden. Der Nachweis der Geeignetheit (Qualifizierung, vgl. Abbildung 2-1) erfolgt gemäß Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens über einen mehrstufigen Prozess.

Im Fokus der Qualifizierung stehen alle Ausrüstungen, die einen signifikanten Einfluss auf die Sicherheit der Herstellungsprozesse und die Qualität der hergestellten Produkte haben.

2.1.2 Geeignetes Anlagendesign



Anlagenkonstruktion

Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert, angeordnet und gewartet werden, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.

Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt.

Abbildung 2-2 Anforderungen an die Anlagenkonstruktion (EU-GMP-Leitfaden, Kapitel 3.34/3.36)

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Qualifizierung und letztlich für eine sichere Arzneimittelherstellung ist ein geeignetes Anlagendesign. Das Design wird maßgeblich durch die Benutzeranforderungen festgelegt. Es ist daher entscheidend, bereits zu diesem frühen Zeitpunkt an die spätere Qualifizierung zu denken. Aufgrund der Bedeutung des Anlagendesigns wird in diesem Kapitel auf Aspekte eingegangen, die im Hinblick auf die spätere Qualifizierung zu beachten sind.

Generell gilt: die Anlage dient dem Prozess – und nicht umgekehrt. Es sollte also nicht erforderlich sein, den Herstellungsprozess an das Anlagendesign anzupassen, vielmehr sollten Anlagen so ausgelegt sein, dass sie die Anforderungen an den Herstellungsprozess erfüllen. Die bestimmenden Einflussfaktoren auf das Anlagendesign sind aus pharmazeutischer Sicht

- die kritischen Prozessparameter (CPP),
- die erforderlichen risikominimierenden Kontrolleinrichtungen und
- die erwartete Leistung.

Ein geeignetes Anlagendesign soll die gewünschte Funktionalität, effektive Steuerung und Kontrolle, sowie eine wirksame Reinigung und Wartung der Anlage ermöglichen (vgl. Abbildung 2-2).

Ein solcher Prozessbezug des Anlagendesigns erfordert gleichzeitig ein wirksames Monitoring- und Änderungskontrollsystem. Wenn sich der zugrunde liegende Herstellungsprozess ändert, werden eventuell auch Änderungen an der Anlage notwendig. Es ist entscheidend, dass die Zusammenhänge zwischen den kritischen Aspekten einer Anlage und den kritischen Prozessparametern, welche kritische Qualitätsattribute beeinflussen, erkannt werden. Die Kenntnis über diese Zusammenhänge ist maßgeblich für deren Steuerungsfähigkeit, Effektivität und Leistung.

Die Verantwortung für die Verwirklichung des Anlagendesigns liegt im Bereich der Guten Ingenieurspraxis der Anlagenhersteller. Gute Ingenieurspraxis (Good Engineering Practice, GEP) definiert die ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) als „*Established engineering methods and standards that are applied throughout a project's life cycle to deliver appropriate, cost-effective solutions.*“ GEP-Standards finden sich u. a. in den Normen der ISO/DIN, des Verbands Deutscher Ingenieure (VDI) und in den Leitfäden (Baselines) der ISPE.

Die Gute Ingenieurspraxis gewährleistet ein geeignetes Anlagendesign insbesondere durch

- eine nachvollziehbare *Designentwicklung*, die die Risiken der Anlage auf die Produktqualität identifiziert und minimiert,
- eine *Designüberprüfung*, die untersucht, inwieweit das Design die anzuwendenden Anforderungen erfüllt, Fehler feststellt und Lösungsmöglichkeiten aufzeigt,
- eine sorgfältige *Materialauswahl* und -beschaffung, die die direkten und indirekten Einflüsse der Anlagenkomponenten auf die Produktqualität kennt und berücksichtigt,
- eine qualitätsgesicherte *Konstruktion* der Anlage inkl. der damit zusammenhängenden Pläne, Diagramme etc. sowie
- eine geplante, überwachte und dokumentierte *Kommissionierung, Lieferung und Installation* der Anlage an den Betreiber, unter Berücksichtigung der einschlägigen Benutzeranforderungen.

3 Tätigkeiten im Vorfeld der Qualifizierung

Ulrike Reuter

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Wie gestaltet sich der Ablauf einer Qualifizierung?
- Wie verläuft die Beschaffung einer Ausrüstung?
- Wie sind die Verantwortlichkeiten bei der Qualifizierung geregelt?
- Wie setzt sich ein Qualifizierungsteam zusammen und welche Aufgaben hat es?
- Welche Rolle spielt die Risikoanalyse für die Qualifizierung?

3.1 Ablauf der Qualifizierung

Jeder Pharmazeutische Hersteller ist verpflichtet, qualitätsrelevante Ausrüstungsgegenstände, d. h. Räume, Produktionsanlagen, Maschinen, Geräte und Versorgungseinrichtungen zu qualifizieren. Darunter versteht man die Beweisführung, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Die Anforderungen an die Qualifizierung sind im Anhang 15 „Qualifizierung und Validierung“ zum EU-GMP-Leitfaden beschrieben. Am 1. Oktober 2015 trat eine Neufassung des Anhangs 15 in Kraft, die erforderlich wurde, um den Entwicklungen und Veränderungen im regulatorischen wie auch technologischen Umfeld gerecht zu werden.

Dabei werden folgende Aspekte besonders hervorgehoben:

- Lebenszyklus-Konzept
- Qualitätsrisikomanagement-Ansatz
- prospektive Vorgehensweise

Der Anhang 15 beschreibt folgende **Qualifizierungsstufen**:

- Benutzeranforderungsspezifikation (URS)
- Designqualifizierung (DQ)
- Werksabnahmeprüfung (FAT)
- Standortabnahmeprüfung (SAT)
- Installationsqualifizierung (IQ)
- Funktionsqualifizierung (OQ)
- Leistungsqualifizierung (PQ)
- Requalifizierung

Diese sind in Abbildung 3-1 graphisch dargestellt.

Andere formale Einteilungen der Qualifizierungsschritte sind denkbar:

- Bei Katalog-Artikeln (z. B. Kühlschränke, Waagen) kann in Abhängigkeit vom Objekt auf die formale DQ verzichtet werden.
- Tests und Dokumentationsüberprüfungen können im Rahmen des FATs oder bei anderen Schritten durchgeführt werden, ohne dass sie in der IQ wiederholt werden müssen.
- Je nach Objekt kann auf eine formale Abgrenzung mit Bericht zwischen der IQ und OQ verzichtet werden (z. B. bei fahrbaren Behältern).
- Je nach Objekt kann die PQ in der OQ mit abgebildet werden und sich daran die Validierung anschließen.
- Die Leistungsqualifizierung kann sowohl der Qualifizierungs- als auch der Validierungsphase zugeordnet werden (siehe Kapitel 8 *Leistungsqualifizierung (PQ)*).

4 Qualifizierungsdokumentation

Thomas Peither

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Aus welchen Teilen besteht die Qualifizierungsdokumentation?
- Wie ist ein Qualifizierungsmasterplan aufgebaut?
- Was beinhalten Qualifizierungspläne, -prüfprotokolle und -berichte?
- Welche Modelle sind geeignet für eine Struktur der Qualifizierungsdokumentation?
- Welche Bedeutung hat die technische Dokumentation für die Qualifizierung?

4.1 Allgemeine Anforderungen

Qualifizierungsdokumente müssen bestimmte Anforderungen erfüllen, um GMP-konform zu sein. Der EU-GMP-Leitfaden definiert Anforderungen zur Gestaltung und an den Inhalt der Dokumentation

- für die Arzneimittelherstellung in Teil I, Kapitel 4
- für die Wirkstoffherstellung in Teil II, Abschnitt 6.

Die wichtigsten Anforderungen sind in Abbildung 4-1 zusammengefasst.

Anforderungen an die Dokumentation im EU-GMP-Leitfaden

- sorgfältige Erstellung, Überprüfung und Verteilung
- Genehmigung nur durch kompetente und befugte Personen
- eindeutiger Inhalt, klarer Titel
- übersichtlich und leicht zu kontrollieren
- keine Fehler bei Mehrausfertigungen
- regelmäßige Überprüfung und ggf. Aktualisierung der Dokumente
- genügend Platz für handschriftliche Eintragungen
- Eintragungen gut lesbar, eindeutig und unauslöschlich
- bei Korrektur: Lesbarkeit des ursprünglichen Eintrags, datierte Signatur, Protokollierung des Grundes
- Protokollierung der Tätigkeiten zum Zeitpunkt der Durchführung der Tätigkeit
- spezielle Vorgaben bei der Dokumentation auf ausschließlich elektronischem Weg und Verwendung einer elektronischen Unterschrift

Abbildung 4-1 Anforderungen an eine GMP-konforme Dokumentation

Eine GMP-konforme Dokumentation besteht in der Regel aus Dokumenten, die anweisenden Charakter besitzen (z. B. SOPs, Pläne), und solchen Dokumenten, die belegen, dass in der Praxis gemäß den Anweisungen verfahren wurde (z. B. Protokolle, Berichte).

Protokolle und Berichte sind immer auf der Grundlage vorher genehmigter Anweisungen zu erstellen.

Die Anwendung von computergestützten oder fotografischen Systemen bei der Erstellung von Aufzeichnungen ist zulässig (elektronische Dokumentationssysteme). Eine Nutzung von computergestützten Systemen zum Zweck der Dokumentation bedeutet jedoch, dass die im EU-GMP-Leitfaden (Teil I, Kapitel 4 und Anhang 11 *Computergestützte Systeme*) festgelegten Grundsätze zu gewährleisten sind.

Trotz der wachsenden Möglichkeiten der Informationstechnik ist es in der Praxis immer noch üblich, die Protokollierung im Rahmen der Qualifizierung unter Nutzung entsprechender Formblätter handschriftlich vorzunehmen, da die Eintragung via Notebook inkl. elektronischer Archivierung eine umfangreiche Infrastruktur sowie eine erfolgreich abgeschlossene Computervalidierung voraussetzt.

Bei den o. g. Anforderungen an Dokumente unterscheidet man zwischen formalen und inhaltlichen Anforderungen.

4.1.1 Formale Anforderungen

Eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Anforderungen zeigt Abbildung 4-2. Auf einige dieser Aspekte wird nachfolgend in Bezug auf die Qualifizierungsdokumentation näher eingegangen.

Formale Anforderungen an die Qualifizierungsdokumentation

- Schriftform
- Richtigkeit
- eindeutige Dokumentenkennzeichnung
- Indexvergabe bei Revisionen
- eindeutige Seitennummerierung
- Vollständigkeit der Dokumente
- Einheitlichkeit der Dokumente
- Genehmigung von Dokumenten
- Archivierung von Dokumenten
- Eintragungen mit Datum und Unterschrift
- dokumentenechte Eintragungen
- lesbare Korrekturen
- korrekte Datumsangabe
- handschriftliche Dokumentation von Prüfungsergebnissen
- Aktualität

Abbildung 4-2 Formale Anforderungen an die Qualifizierungsdokumentation

Schriftform

Qualifizierungsdokumente werden heute üblicherweise am PC erstellt. Lediglich die protokollierten Daten werden dann handschriftlich eingetragen. Wichtig bei den handgeschriebenen Eintragungen ist, dass diese gut lesbar und unauslöschar, d. h. dokumentenecht sind.

Eindeutige Dokumentenkennzeichnung

Eine Dokumentenkennzeichnung erfordert Eindeutigkeit

- im Titel des Dokuments,
- in der Nummerierung mit Codesystem,
ggf. lässt sich an der Codierung auch der Charakter des Dokumentes ablesen (SOP, xQ-Plan u. a.).

Eine ausschließlich numerische Dokumentenkennzeichnung widerspricht den Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens, der eine klare Betitelung der Unterlagen fordert. Bei der Referenzierung auf ein Dokument in anderen Dokumenten wird allerdings häufig nur die Codenummer verwendet und auf die Angabe des Titels verzichtet.

Indexvergabe bei Revisionen

Eine konsequente chronologische Vergabe der Index-Nummern – auch Version genannt – gewährleistet, dass die unterschiedlichen Revisionsstände kenntlich gemacht werden und somit die einzelnen Ausgaben des Dokumentes unterschieden werden können.

Einheitlichkeit der Dokumente

Im Qualitätssicherungssystem (QS-System) wird ein einheitliches Dokumentenformat festgelegt, z. B. für Verfahrensanweisungen, Qualifizierungs- und Validierungsdokumente. Diese Vorgaben sind möglichst umfassend in der Dokumentation umzusetzen. Für die Erstellung gibt es in der Regel eine

9 Qualifizierung durch externe Dienstleister

Ulrike Reuter

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche Qualifizierungstätigkeiten können delegiert werden, welche Zuständigkeiten verbleiben beim Auftraggeber?
- Welche Möglichkeiten der externen Vergabe von Qualifizierungsaktivitäten gibt es?
- Welche Vor- und Nachteile ergeben sich daraus?
- Was ist beim Zukauf von Qualifizierungspaketen vom Lieferanten zu beachten?

9.1 Delegation und Verantwortung

Die Qualifizierung von Anlagen und Geräten soll nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden. Dies setzt entsprechendes Wissen und Erfahrung voraus und erfordert ausreichende Personalkapazitäten. Dabei reicht die Spannweite der Anforderungen von der Qualifizierung eines einfachen Gerätes (z. B. Zerfallstester) bis hin zur Qualifizierung hochkomplexer Anlagen (z. B. Reinstwasseranlage).

Oftmals trifft man in der Praxis auf die Situation, dass Know-how und/oder Personalkapazitäten im eigenen Betrieb nicht in ausreichendem Maße verfügbar sind. In solchen Fällen können Qualifizierungstätigkeiten an externe Dienstleister vergeben werden. Umfang und Inhalte reichen dabei von der Einmalberatung über die Erstellung der Dokumentation bis hin zum kompletten Qualifizierungspaket, das Planung, Durchführung und Dokumentation beinhaltet. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Verantwortung für die Qualifizierung immer bei dem Hersteller des Produktes verbleibt und nicht auf Zulieferer oder Dienstleister übertragen werden kann.

Welche Aspekte sind bei der Vergabe von Qualifizierungstätigkeiten grundlegend zu beachten (siehe auch Kapitel 2.2 *Rechtliche Aspekte* und Kapitel 2.3 *Verantwortlichkeiten*)?

- Die Verantwortlichkeiten müssen klar definiert sein und in einem schriftlichen Vertrag festgelegt werden.
- Der Leiter der Herstellung muss prüfen, ob die Qualifizierung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt wurde.
- Der Leiter der Hersteller ist verantwortlich für die Integrität der Daten, die vom Auftragnehmer beigesteuert werden.
- Der Auftraggeber muss konkrete Vorgaben machen, was und wie qualifiziert werden soll.
- Die Freigabe von Dokumenten, Qualifizierungsplänen, Testplänen und Berichten kann nicht durch einen Dienstleister oder Lieferanten erfolgen. Diese können als Ersteller auf dem Genehmigungsblatt erscheinen, letztendlich ist aber immer derjenige für die Prüfung der Inhalte und der Vollständigkeit zuständig, der diese Ausrüstungen für seine Prozesse einsetzt. Auch hierfür gilt, dass die Verantwortung nicht an den Dienstleister delegiert werden kann. Auf dem Deckblatt sollte beschrieben sein, in welcher Funktion und für welche Inhalte die einzelnen Personen unterschrieben haben, um den Eindruck zu vermeiden, die Qualifizierung wäre durch den externen Dienstleister bestimmt worden.

Für das Outsourcing von Qualifizierungsaktivitäten können verschiedene Wege beschritten werden, die nachfolgend vorgestellt werden. In der Praxis werden auch häufig Kombinationen aus den aufgeführten Möglichkeiten genutzt.

10 Qualifizierung im Lebenszyklus (Life Cycle)

Ulrike Reuter

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Was ist unter dem Life Cycle einer Anlage zu verstehen?
- Welchen Einflüssen ist der Qualifizierungsstatus einer Anlage während des Betriebs ausgesetzt?
- Wie kann man den qualifizierten Zustand aufrechterhalten?
- Wann muss eine Requalifizierung durchgeführt werden?
- Was ist ein Periodischer Review?
- Wann ist eine Periodische Requalifizierung sinnvoll?

10.1 Life-Cycle-Konzept und Tools: Ein Überblick

Der Lebenszyklus einer Anlage beginnt mit der initialen Qualifizierung und erstreckt sich über den Betrieb bis hin zur Außerbetriebnahme.

Während des Betriebs wird der qualifizierte Status permanent durch äußere Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen geplante Änderungen, aber auch Einflüsse aus dem Tagesgeschäft, wie z. B. Abweichungen und Verschleiß. Dem gegenüber stehen Qualitätssysteme, die den Qualifizierungsstatus überwachen und steuern. Hierzu zählen das Änderungs- und Abweichungsmanagement sowie die Instandhaltung. Das Zusammenwirken aller Faktoren ist symbolisch in Abbildung 10-1 dargestellt.



Abbildung 10-1 Einflüsse auf den Life Cycle

11 Muster-SOP

Qualifizierung von Anlagen und Geräten

Silke Ohlendorf

Hinweis der Redaktion:

Dieses Kapitel ist eine gekürzte und leicht modifizierte Version der SOP-501 aus der SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie des GMP-Verlags Peither AG.

Die hier beschriebene Vorgehensweise stellt einen möglichen Ansatz dar, die regulatorischen Vorgaben in die Praxis umzusetzen. Dieser Ansatz ist jedoch nicht verbindlich und kann individuell angepasst werden.

Welche Information vermittelt diese Muster-SOP?

Dieses Beispiel für eine Qualifizierungs-SOP berücksichtigt alle Anlagen bis hin zu Standardgeräten. Mit Hilfe einer Bewertungsmatrix werden diese in verschiedene Risikoklassen eingeteilt. Je nach Risikoklasse unterscheiden sich die Qualifizierungsanforderungen in ihrer Art und ihrem Umfang. Das nachfolgende Beispiel-Dokument enthält Hinweise auf mögliche, firmenspezifisch unterschiedliche Inhalte in *kursiver Schrift*.

13 Die Autoren



Dr. Michael Hiob
michael.hiob@sozmi.landsh.de

Apotheker, Regierungspharmaziedirektor
 Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel

Nach dem Studium und Promotion im Fachbereich Pharmazie war er im Bereich der Arzneimittelüberwachung als Laborleiter und GMP-Inspektor tätig. Heute ist er als Referent u. a. für die Aufsicht über die GMP-Überwachung zuständig.

Herr Dr. Hiob ist Mitglied der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB) der obersten Landesgesundheitsbehörden.

Zuvor war er über zehn Jahre Leiter der Expertenfachgruppe Qualifizierung/Validierung und (Co-)Autor des Aide-Mémoires „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“. Darüber hinaus war er in internationalen Gremien tätig, unter anderem als Experte bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).



Silke Ohlendorf

Dipl.-Ing. (FH) Pharmatechnik
 SK Pharma Logistics GmbH, Bielefeld

Silke Ohlendorf ist in der Qualitätssicherung bei SK Pharma Logistics tätig und bearbeitet das Abweichungs-, Änderungs- und Risikomanagement. Weitere Schwerpunkte ihrer Tätigkeit sind die Qualifizierung von Anlagen und Räumen sowie die Prozessvalidierung im logistischen Umfeld.

Frau Ohlendorf erstellt darüber hinaus auch Standardarbeitsanweisungen und führt Schulungen von Mitarbeitern durch.

Langjährige Erfahrungen als Qualifizierungsbeauftragte hat Frau Ohlendorf zuvor in einem Maschinenbauunternehmen gesammelt, welches Geräte und Anlagen für die pharmazeutische Industrie herstellt. Sie war dort zuständig für die Etablierung und kontinuierliche Weiterentwicklung eines Systems zur Durchführung von Anlagenqualifizierungen. Ihr Aufgabengebiet umfasste auch die Beratung und Abstimmung von Qualifizierungsprojekten mit Kunden sowie die Planung und Durchführung der Qualifizierung.

Frau Ohlendorf verfügt über breit gestreute Erfahrungen in allen wichtigen GMP-Themen. Sie kennt insbesondere das Thema Anlagenqualifizierung sowohl aus der Perspektive des Pharma-Kunden als auch des Anlagen-Lieferanten und im Bereich der Logistik.



Thomas Peither
thomas.peither@gmp-verlag.de

Dipl.-Ing. (Univ.) Maschinenbau
GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim

Thomas Peither ist seit 1994 als Experte, Verleger und Berater tätig im Bereich der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die kommerzielle Herstellung von Arzneimitteln. Er ist Vorstandsmitglied und Marketingleiter des GMP-Verlags Peither AG, der 1999 von ihm mitgegründet wurde und Fachinformationen für die Pharmabranche publiziert.

Das Ingenieursstudium an der Technischen Universität München schaffte die Grundlagen für ein breites technisches Verständnis und das Wissen für die Einführung von Qualitätsmanagementprozessen. Dabei bringt Thomas Peither auch Erfahrungen aus anderen Branchen mit.

Seit 1994 arbeitete Thomas Peither in verschiedenen Konstellationen ausschließlich im GMP-Umfeld und hat sich dabei ein breites Wissen in GMP-Regularien und deren Interpretation angeeignet. Er ist weltweit mit GMP-Expert*innen, Behörden- und Industrievertreter*innen vernetzt. Er hat viele umfangreiche GMP-Projekte in der Industrie für namhafte Unternehmen geleitet.

Thomas Peither ist Referent bei nationalen und internationalen Veranstaltungen, Hochschulen, Seminaren und langjähriges aktives Mitglied bei VDI, PDA und ISPE.



Ulrike Reuter

Dipl.-Ingenieurin Maschinenbau
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Standort Frankfurt

Frau Reuter ist seit 1989 in diversen Funktionen im technischen Bereich bei Sanofi-Aventis tätig. Als Ingenieurin im Pharmabetrieb ist es ihr großes Anliegen, technische Belange und GMP-Anforderungen miteinander zu verbinden. Ihr Aufgabengebiet umfasst neben der Implementierung des Anhang 15 und Anhang 11 auch die technischen GMP-Fragestellungen im Rahmen der Betriebsbetreuung und der Projektabwicklung.

Nach ihrem Studium des Maschinenbaus in Darmstadt begann Frau Reuter 1989 ihre Berufslaufbahn bei der Hoechst AG im Bereich Anlagenplanung. Dort übernahm sie u. a. die Projektleitung für eine kontinuierliche Feststoffkondensationsanlage (KFSK) in Guben (Brandenburg).

Nach einer Betriebsingenieurstätigkeit im Bereich der Antibiotika-Fertigung war sie verantwortlich für den Aufbau einer Technical Compliance Gruppe für den Bereich sterile Arzneimittel. Seit 2010 übernahm sie weitere Aufgaben in den Bereichen Projektmanagement, Qualifizierung und technische Regelwerke.

Im Jahr 2016 erfolgte die zusätzliche Ernennung zur IS-RMH (Informationen Sicherheits Risk Managerin Head) und in diesem Zusammenhang auch die Mitarbeit am B3S (Branchen Spezifischer Sicherheitsstandard). In 2021 hat sich das Aufgabengebiet gewandelt und Frau Reuter hat die Leitung der Gruppe Shared Services Maintenance übernommen.



Rainer Röcker
rainer-roecker@pester.com

Staatlich geprüfter Techniker
 Pester Pac Automation, Wolfertschwenden

Herr Röcker ist seit mehr als 25 Jahren im pharmazeutischen Umfeld in verschiedenen Positionen tätig. Er war sowohl national als auch international für Qualifizierungsprojekte im Anlagenbau zuständig. Weiterhin ist er als Referent für die Themen GMP, CSV, GDP und Kalibrierung tätig. Herr Röcker ist GMP-Auditor und gilt als ausgewiesener GAMP®5 Experte.

Der staatlich geprüfte Techniker mit Abschluss der Universität Cambridge begann seine Berufslaufbahn 1992 bei Uhlmann Pac Systeme. Dort war er für die Entwicklung, Programmierung und Elektrokonstruktion von Anlagensteuerungen für Verpackungsmaschinen zuständig. Von 1998 bis 2005 war er für den Aufbau und die Leitung der Abteilung Validierung verantwortlich.

Nach seiner Tätigkeit bei Uhlmann war er als regionaler Vertriebsleiter bei einem führenden Dienstleister für den Vertrieb von Kalibrierung, Qualifizierung, Validierung und für Seminare zuständig.

Seit 2015 ist er Vertriebsleiter Deutschland Süd und Ost bei pester pac automation für Endverpackungsanlagen inkl. Track & Trace für Pharma und Kosmetik.

Seit 2020 hat er zusätzlich die Vertriebsleitung für Österreich, Schweiz und Italien übernommen und fungiert als Head of Pharma Liquid. Dieser Bereich bietet innovative Automatisierungslösungen für das Handling von Pharma Liquid Produkten, z. B. Vials, Spritzen, Karpulen, Ampullen etc.



Cornelia Wawretschek
cornelia.wawretschek@gxp-services.de

Pharmazeutisch-technische Assistentin
 GxP-Services Cornelia Wawretschek, Berlin

Cornelia Wawretschek verfügt über langjährige praktische Erfahrung auf den Gebieten Pharmazeutische Verfahren und Analytik mit den Kompetenzschwerpunkten Entwicklung fester, halbfester und flüssiger Arzneiformen, Sterilfertigung sowie Klinische Prüfpräparate. Sie war viele Jahre freiberuflich als Beraterin tätig und ist Co-Autorin der SOP-Sammlung des GMP-Verlags Peither AG.

Frau Wawretschek begann ihre Berufslaufbahn in der pharmazeutischen Industrie 1986 bei der Schering AG, Berlin (jetzt: Bayer HealthCare Pharmaceuticals). Dort unterstützte sie als Referentin die pharmazeutischen, chemischen und analytischen Entwicklungsfunktionen des Standorts Berlin auf dem Gebiet der Qualitätssicherung. Dazu gehörten vor allem die Vorbereitung und Begleitung behördlicher Inspektionen und Qualitätsaudits.

2001 gründete Frau Wawretschek das Unternehmen GxP-Services, Berlin. Sie beriet Pharma- und Biotechnologieunternehmen beim Aufbau und der Aktualisierung Pharmazeutischer Qualitätssysteme und erstellte für sie SOPs. Weitere Schwerpunkte waren die Vor- und Nachbereitung von behördlichen Inspektionen, die Erstellung von Modulen zur Planung und Verwaltung von Schulungen und die Durchführung von Trainingsmaßnahmen.

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: 978-3-95807-303-6

2. Auflage 2023

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2023 – 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
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Michael Lammel
Aufsichtsrat: Thomas Peither (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: redaktion@gmp-verlag.de
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Staufen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.