

Dr. Michael Hiob

Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht

GMP-konforme Umsetzung des Annex 15



GMP-Fachwissen QUALITÄTSWESEN

GMP-BERATER Auszug



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im
Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-160-5

1. Auflage 2019

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

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Karlstraße 2
79650 Schopfheim (Germany)
Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Lektorat, Korrektorat: Dr. Doris Borchert, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Wichtiger Hinweis:

Die Daten und Informationen in diesem Werk wurden mit größter Sorgfalt
erarbeitet und zusammengestellt. Verlag, Autoren und Übersetzer können
jedoch für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder
eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen.

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig.
Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung,
Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort

Qualifizierung und Validierung sind grundlegende Voraussetzungen für eine GMP-konforme Arzneimittelherstellung. Diese an sich nicht neuen Anforderungen haben jedoch in jüngster Zeit einen Paradigmenwandel erlebt: Qualifizierung und Validierung sind keine einmaligen Aktivitäten mehr, die formal abgearbeitet und in definierten Zeitabständen überprüft werden, sondern ein kontinuierlicher Prozess. Die Schlüsselbegriffe für eine GMP-konforme Qualifizierung und Validierung nach aktuellem Stand der Technik lauten Prozessverständnis, Risikomanagement und Lebenszykluskonzept. Wie dies in die Praxis umgesetzt werden kann und welche Erwartungen die Behörden an den Pharmazeutischen Unternehmer haben, erläutert Dr. Michael Hiob vor dem Hintergrund seiner langjährigen Inspektionserfahrung.

Die **Qualifizierung** soll belegen, dass die eingesetzten Anlagen für ihre Zwecke geeignet sind. „Geeignet“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Anlage nachweislich und reproduzierbar die erwarteten Anforderungen erfüllt. Die Qualifizierung orientiert sich am Lebenszyklus der Anlage. Dabei sind alle Phasen von der Konstruktion (Designentwicklung) bis zur Stilllegung risikoorientiert zu betrachten. Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Qualifizierung ist ein gutes Anlagendesign, denn es garantiert die gewünschte Funktionalität, effektive Steuerung und Kontrolle, sowie eine wirksame Reinigung und Wartung der Anlage. Kernelement aller Qualifizierungsarbeiten sind die Akzeptanzkriterien, die vor der Durchführung der Qualifizierung festgelegt werden müssen. Umfang und Tiefe der erforderlichen Qualifizierungsarbeiten sollen über eine Risikoanalyse identifiziert werden. Dabei sind u.a. die Komplexität des Anlagendesigns und die Variabilität der Anlagenfunktionen zu betrachten. Die kritischen Anlagenfunktionen bestimmen das Ergebnis der Risikoanalyse, die Risikoanalyse wiederum bestimmt den Umfang der Qualifizierung. Diese Zusammenhänge sollten auch in der Dokumentation erkennbar sein.

Die **Prozessvalidierung** soll sicherstellen, dass die angewandten Verfahren und Prozesse mit hoher Reproduzierbarkeit zu spezifikationskonformen und damit fehlerfreien Produkten führen. Im Unterschied zu früheren Validierungsansätzen geht es nach dem heutigen Stand der Technik weniger um den Nachweis, eine bestimmte Anzahl spezifikationskonformer Validierungsschichten herstellen zu können. Validierung ist keine Momentaufnahme, sondern eine kontinuierliche Aufgabe, die sich auf den gesamten Lebenszyklus erstreckt. Es geht darum, zu zeigen, dass Prozesse beherrscht werden. Dazu muss der Hersteller verstehen, welche Wechselwirkungen zwischen Prozessparametern und Qualitätsattributen der Produkte bestehen und basierend auf diesem Wissen geeignete Prozesskontrollen festlegen. Mittels der Ergebnisse dieser Kontrollen kann die Prozessfähigkeit bewertet werden. Dadurch können insbesondere die Auswirkung von Änderungen besser vorhergesehen und bewertet werden.

Die **Reinigungsvalidierung** soll den dokumentierten Nachweis erbringen, dass eine Anlage mittels eines bestimmten Reinigungsverfahrens mit hoher Wahrscheinlichkeit so gereinigt werden kann, dass Rückstände des Vorprodukts und des Reinigungsmittels unterhalb festgelegter Grenzwerte liegen. Auch für die Reinigungsvalidierung ist ein risikobasierter Ansatz, der den gesamten Lebenszyklus berücksichtigt, erforderlich. Die Berechnung der Grenzwerte muss wissenschaftlich begründbar sein. Die Reinigungsvalidierung kann an einem ausgewählten „worst-case“-Beispiel stellvertretend für eine Anlagen- oder Produktfamilie durchgeführt werden.

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Qualifizierung, Prozess- und Reinigungsvalidierung, die in der Wissenssammlung GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	i
1 Anforderungen an die Qualifizierung	3
1.A Grundsätze der Qualifizierung	3
1.B Rechtliche Grundlagen und Verantwortlichkeiten	5
1.C Dokumentation der Qualifizierung	8
1.D Risikobasierter Ansatz	9
1.E Designqualifizierung (Design Qualification, DQ)	10
1.F Factory Acceptance Test/Site Acceptance Test (FAT/SAT)	13
1.G Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)	14
1.H Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)	15
1.I Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)	17
1.J Requalifizierung	18
2 Anforderungen an die Prozessvalidierung	20
2.A Grundsätze der Prozessvalidierung	20
2.B Regulatorische Grundlagen der Prozessvalidierung	27
2.C Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für die Umsetzung der Prozessvalidierung	35
2.D Validierung im Produktlebenszyklus	41
2.E Validierung im Zulassungsverfahren	61
2.F Dokumentation der Prozessvalidierung	67
3 Anforderungen an die Reinigungsvalidierung	71
3.A Grundsätze	71
3.B Regulatorische Aspekte	75
3.C Anforderungen an das Reinigungsverfahren	80
3.D Risikomanagement	89
3.E Designphase	100
3.F Validierungsphase	108
3.G Fortgesetzte Verifikation/Revalidierung	120
3.H Dokumentation	122
4 Informationsquellen	125
Der Autor	132
Index	133

1 Anforderungen an die Qualifizierung

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welchen Zweck erfüllt die Qualifizierung?
- Wie ist die Qualifizierung zu dokumentieren?
- Wer ist für die Qualifizierung verantwortlich?
- Wie ist bei der Qualifizierung im Lohnauftrag zu verfahren?
- Welche Stufen der Qualifizierung sind zu unterscheiden, was ist ihr Inhalt?
- Was gilt bei der Requalifizierung?

1.A Grundsätze der Qualifizierung

Die Qualifizierung soll belegen, dass die eingesetzten Anlagen für ihre Zwecke geeignet sind. „Geeignet“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Anlage nachweislich die erwarteten Anforderungen erfüllt. „Geeignet“ bedeutet aber auch, dass die Anlage dies reproduzierbar, das heißt mit einem hohen Maß an Wahrscheinlichkeit erreicht. Qualifizierungstätigkeiten sind daher immer mit statistischen Untersuchungen verbunden.

Die Qualifizierung orientiert sich am Lebenszyklus der Anlage. Alle Phasen von der Konstruktion (Designentwicklung) bis zur Stilllegung der Anlage sind risikoorientiert zu betrachten.

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Qualifizierung ist ein gutes Anlagendesign. Ein gutes Anlagendesign garantiert die gewünschte Funktionalität, effektive Steuerung und Kontrolle, sowie eine wirksame Reinigung und Wartung der Anlage. Die Verantwortung für das Anlagendesign liegt wesentlich im Bereich der 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.

Kernelement aller Qualifizierungsarbeiten sind **Akzeptanzkriterien**, wie Grenzwerte oder Spezifikationen. Akzeptanzkriterien sind demnach vor der Durchführung der Qualifizierung festzulegen. Bei der Aufstellung von Akzeptanzkriterien können z. B. Anforderungen aus Herstellungsanweisungen, Zulassungsdokumentationen, Normen oder Risikoanalysen herangezogen werden.

Umfang und Tiefe der erforderlichen Qualifizierungsarbeiten sollen über eine **Risikoanalyse** identifiziert werden. Dabei sind u.a. die Komplexität des Anlagendesigns und die Variabilität der Anlagenfunktionen zu betrachten.

Je größer die Komplexität und Variabilität einer Anlage ist, desto höher ist auch der Anspruch an ihre Steuerbarkeit und an Kontrolleinrichtungen, die die ordnungsgemäße Anlagenfunktion nachweisen.

Die kritischen Anlagenfunktionen bestimmen das Ergebnis der Risikoanalyse, die Risikoanalyse wiederum bestimmt den Umfang der Qualifizierung. Diese Zusammenhänge sollten auch in der Dokumentation erkennbar sein. In Abbildung 1-1 sind die Zusammenhänge schematisch dargestellt.

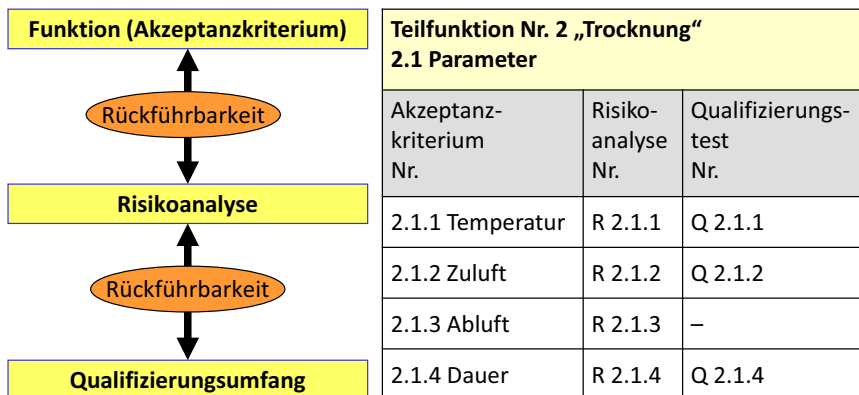


Abbildung 1-1 Rückführbarkeit der Qualifizierungsuntersuchungen

Die Robustheit von Anlagenfunktionen beeinflusst die Reproduzierbarkeit von Herstellungsprozessen und letztlich kritische Produktqualitätsattribute. Um derartige Wechselwirkungen erkennen und bewerten zu können, sind Kenntnisse und Erfahrungen sowohl über den Betrieb der Anlage wie über die relevanten Prozesse erforderlich. Nicht immer liegen all diese Informationen in dem Betrieb vor, der die Qualifizierung durchzuführen hat. Je größer die Arbeitsteilung ist (Stichwort: Outsourcing), desto größer ist die Notwendigkeit für ein funktionierendes **Informations- und Kommunikationsmanagement** zwischen den beteiligten Akteuren. Hierzu zählen Auftraggeber und -nehmer auf Seiten der Pharmaproduktion ebenso wie Anlagenlieferant und Anlagenbetreiber. Ein gut funktionierender Informationsaustausch ist deshalb sowohl für ein erfolgreiches Risikomanagement wie für die Qualifizierung eine essentielle Voraussetzung.

Selbstverständlich fließen bei der Risikobewertung und Qualifizierung von Anlagen die Erfahrungen aus dem Betrieb ähnlicher oder gleicher Anlagen ein. Eine Zusammenfassung mehrerer Anlagen zu einer Gruppe, aus der ein Exemplar stellvertretend für alle qualifiziert wird, ist jedoch nicht statthaft. Denn im Unterschied zur Prozess- und Reinigungsvalidierung ist ein solcher **Bracketing-Ansatz** bei der Anlagenqualifizierung nicht möglich. Insbesondere die Ergebnisse der Installations- und Funktionsqualifizierungen sind nicht von einer An-

lage auf eine andere Anlage gleicher Bauart übertragbar. Die Qualifizierung betrachtet und überprüft daher immer eine konkrete Anlage.

Alle Qualifizierungstests sollten unter *realitätsnahen Bedingungen* durchgeführt werden. Das betrifft z.B. die Umgebungsbedingungen, die Anlagenparameter und ihre oberen und unteren Grenzwerte, die Betriebsdauer pro Schicht sowie Anlagenstopps und Interventionen.

Qualifizierungsteams sollten multidisziplinär zusammengesetzt sein. Dazu können Vertreter des Engineeringbereichs, der Produktion, der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle zählen.

Personal, das bei der Qualifizierung mitwirkt, muss für die ihm übertragenen Aufgaben angemessen qualifiziert sein. Es soll nur nach genehmigten Anweisungen arbeiten. Alle Arbeiten und die Dokumentation darüber sind zu überwachen. Das QS-System soll definieren, gegenüber wem das Qualifizierungspersonal zu berichten hat.

Eine gesonderte Behandlung von **Altanlagen** ist nicht mehr vorgesehen. Früher konnten diese durch einen Erfahrungsbericht retrospektiv qualifiziert werden. Mittlerweile wird vorausgesetzt, dass alle Altanlagen seit dem ersten Inkrafttreten des Anhangs 15 im Jahre 2001 qualifiziert wurden. Daher konnte diese Sonderregelung mit der Revision des Anhangs 15 entfallen. Es ist nicht zulässig, Anlagen ohne Qualifizierung in Betrieb zu nehmen bzw. Altanlagen weiter zu betreiben, mit der Absicht, diese zu einem späteren Zeitpunkt retrospektiv zu qualifizieren.

1.B Rechtliche Grundlagen und Verantwortlichkeiten

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG muss über geeignete Räume und Einrichtungen für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung und Lagerung der Arzneimittel verfügen (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG).

Anlagen, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden und für die Arzneimittelqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen auf ihre Eignung überprüft, d.h. qualifiziert werden (§ 5 Abs. 2 der Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV)).

Für die erforderlichen Qualifizierungsmaßnahmen ist der Leiter der Herstellung in seinem Aufgabenbereich verantwortlich (§ 12 Abs. 1 AMWHV). An der Durchführung können andere betriebsinterne Abteilungen (z.B. Technik oder Forschung und Entwicklung) oder externe Dienstleister (z.B. Berater) beteiligt werden. Die oberste Leitung des Betriebes (*senior management*) trägt die Verantwortung dafür, dass die erforderlichen Ressourcen zur Verfügung stehen.

Im Kapitel 3.34 des EU-GMP-Leitfadens findet sich zum Thema „Qualifizierung von Ausrüstungen“ folgender Hinweis:

2 Anforderungen an die Prozessvalidierung

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Was ist Ziel und Zweck der Prozessvalidierung?
- Wer ist für die ordnungsgemäße Durchführung der Prozessvalidierung verantwortlich?
- Welche Regelwerke sind zu beachten?
- Welche Rahmenbedingungen und Voraussetzungen müssen für eine erfolgreiche Durchführung der Prozessvalidierung erfüllt sein?
- Welche Validierungsstrategie ist wann und wie zu verfolgen?
- Wie ist bei Prozessvalidierung im Lohnauftrag zu verfahren?
- Was ist der Unterschied zwischen klassischer Validierung und kontinuierlicher Verifikation?
- Wie können Prozesse kontinuierlich verifiziert werden?
- Wie erfolgt die Dokumentation der Prozessvalidierung?

2.A Grundsätze der Prozessvalidierung

In der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle werden Verfahren und Prozesse eingesetzt, die direkt oder indirekt die Qualität der hergestellten Arzneimittel beeinflussen können. Im Folgenden gelten folgende Begriffsbestimmungen:

- ▶ Ein *Verfahren* ist eine festgelegte Art und Weise, eine Tätigkeit auszuführen.
- ▶ Ein *Prozess* ist ein Satz von in Wechselwirkung stehenden Mitteln und Tätigkeiten, der Eingaben in Ausgaben umwandelt (z.B. Ausgangsstoffe werden zu Fertigprodukten).

Die in den nachfolgenden Kapiteln dargestellten Prinzipien gelten für die Arzneimittelherstellung. Sie können grundsätzlich aber auch auf die Wirkstoffherstellung und die Validierung computergestützter Systeme übertragen werden, wenngleich hier zusätzliche spezifische Aspekte zu beachten sind.

2.A.1 Ziel und Zweck der Prozessvalidierung

Der europäische und deutsche Gesetzgeber hat sich nicht darauf beschränkt, die Qualität von Arzneimitteln allein durch produktbezogene Qualitätskontrollen sicherzustellen. Qualitätskontrollen basieren in der Regel auf Stichprobenuntersuchungen, die mehr oder weniger repräsentativ für die Gesamtheit der Charge sind. Allein auf dieser Basis könnten die geforderte Arzneimittelsicherheit und der Patientenschutz nicht wirksam gewährleistet werden. Produktqualität muss steuerbar sein. Dazu muss der Hersteller verstehen, welche Wechsel-

wirkungen zwischen Prozessparametern und Qualitätsattributen der Produkte bestehen. Er muss dafür geeignete Prozesskontrollen festlegen. Mittels der Ergebnisse dieser Kontrollen soll die Prozessfähigkeit bewertet werden. Das ist die Fähigkeit, qualitätskonforme Produkte mit hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit liefern zu können.

Damit ist der Fokus der Prozessvalidierung nach dem heutigen Stand der Technik festgelegt: Die Prozessvalidierung will sicherstellen, dass die angewandten Verfahren und Prozesse mit hoher Reproduzierbarkeit zu spezifikationskonformen und damit fehlerfreien Produkten führen. Im Unterschied zu früheren Validierungsansätzen geht es weniger um den Nachweis, eine bestimmte Anzahl spezifikationskonformer Validierungsschichten herstellen zu können. Validierung ist keine Momentaufnahme, sondern eine kontinuierliche Aufgabe, die sich auf den gesamten Lebenszyklus erstreckt. Es geht darum, zu zeigen, dass Prozesse beherrscht werden. Dadurch können insbesondere die Auswirkung von Änderungen besser vorher gesehen und bewertet werden.

Ziele der Prozessvalidierung

- das Prozessdesign wird bewertet
- kritische Qualitätsattribute und kritische Prozessparameter werden identifiziert
- die Beherrschbarkeit und Reproduzierbarkeit des Prozesses auf der Entwicklungsstufe werden bewiesen
- der kommerzielle Herstellungsprozess wird bewertet
- die Steuerbarkeit des Prozesses wird gezeigt
- die Ergebnisse des Monitorings werden ausgewertet
- die Beherrschbarkeit und Reproduzierbarkeit des Prozesses auf der kommerziellen Stufe werden bewiesen
- die Geeignetheit des Prozesses wird kontinuierlich verifiziert
- Prozessdaten werden fortlaufend gesammelt und ausgewertet
- Variabilitäten, Trends und Änderungen werden festgestellt und bewertet
- es wird bewiesen, dass der Prozess nach wie vor beherrscht wird

Abbildung 2-1 Ziele der Prozessvalidierung

2.A.2 Prozessvalidierung im Produktlebenszyklus

Nach der Lebenszyklusphilosophie setzt die Qualitätssicherung von Prozessen bereits bei ihrer Designentwicklung und Optimierung an (siehe Abbildung 2-1). Daher verwundert es nicht, dass die früher praktizierte Trennung zwischen Forschung/Entwicklung und GMP-relevantem Produktionsbereich bei der Validierung zunehmend verwischt. Prozessvalidierung nach dem heutigen Stand der Technik erstreckt sich nicht nur auf die Handelsstufe, sondern betrachtet alle Phasen, die für die Definition und Fortentwicklung von Prozessen maßgeblich sind.

Prozessvalidierung ist praktizierte Risikoprävention. Sie ist nach heutigem Verständnis ohne Kenntnisse und Erfahrungen über den Prozess nicht adäquat durchführbar. Dieses Wissen resultiert aus verschiedenen Lebenszyklusphasen und ist nie abschließend, sondern muss fortlaufend weiterentwickelt werden.

Jede Validierungsstrategie, ob traditionell oder kontinuierlich durchgeführt, muss sicherstellen, dass

- ▶ das Prozessdesign reproduzierbar, verlässlich und robust ist,
- ▶ der Prozess ausreichend spezifiziert, überwacht und gesteuert ist und
- ▶ die etablierte Kontrollstrategie geeignet ist, eine kontinuierliche Prozessfähigkeit zu gewährleisten.

Die Validierung muss grundsätzlich vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels abgeschlossen sein (prospektive Validierung). In Ausnahmefällen kann eine begleitende Validierung akzeptiert werden. Wenn aufgrund einer *Quality by Design*-Entwicklung nach ICH Q 8 eine Kontrollstrategie etabliert wurde, kann auf dieser Basis der Prozess kontinuierlich verifiziert werden (*continuous verification*).

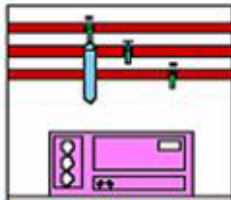
Es reicht nicht aus, dass Prozesse lediglich zu Anfang validiert und dann über längere Zeit nicht mehr auf Geeignetheit überprüft werden. Denn auf diese Weise lassen sich Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit des Prozesses nicht sicherstellen. Dies ist nur durch fortlaufende Überwachung und Bewertung möglich. Unabhängig von der Art der Erstvalidierung müssen Prozesse fortlaufend überwacht und bewertet werden (ongoing bzw. continued verification). Hierbei spielen statistische Werkzeuge, wie Qualitätsregelkarten, eine wesentliche Rolle.

2.A.3 Qualität der Daten

Validierungsergebnisse müssen sich auf objektive Informationen und Untersuchungsdaten zurückführen lassen. Jede Prozessvalidierung basiert auf einer Auswertung eines repräsentativen Datenbestandes. Die Validierung muss so durchgeführt werden, dass Art und Umfang der erhaltenen Daten einen ausreichenden Nachweis für die Reproduzierbarkeit des Prozesses zulassen. Dies setzt voraus, dass die zugrunde gelegten Daten vollständig und mithilfe kalibrierter Messeinrichtungen erfasst wurden. Die Auswertung beginnt immer bei den Rohdaten, auf denen alle Weiterverarbeitungen und Übertragungen basieren.

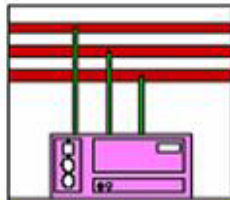
Wenn *externe Dienstleister* an der Validierung beteiligt werden, muss sichergestellt sein, dass deren Daten vertrauenswürdig sind. Dazu müssen adäquate Kontrollen zum Zeitpunkt der Datenaufnahme installiert worden sein. Richtige und präzise *analytische Verfahren* sind die Basis für verlässliche Daten. Die Kenntnis, welche Analytik zu welchem Zeitpunkt an welchem Messort mit welcher Methodik eingesetzt werden muss, ist dazu eine essentielle Vorausset-

zung. Die Anwendung prozessanalytischer Technologien (PAT), inklusive In-Line-, Online- bzw. At-Line-Kontrollen wird empfohlen (siehe Abbildung 2-2).



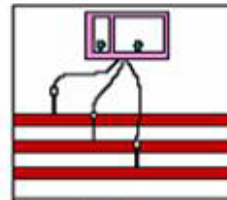
At-line:

Messung, bei der die Probe vom Prozess isoliert und in der Prozessumgebung analysiert wird



On-line:

Messung, bei der die Probe vom Prozess abgezweigt, analysiert und ggf. zurück geführt wird



In-line:

Messung, bei der die Probe im laufenden Prozess analysiert wird

Abbildung 2-2 Prozessanalytische Messtechniken

2.A.4 Qualifikation des Personals

Für die Durchführung der Validierung muss ausreichend qualifiziertes Personal vorhanden sein. In der Regel arbeiten die Beteiligten in einem multidisziplinären **Team**, dessen Zusammensetzung (Produktion, Technik, QS, QK, Mikrobiologie, externe Dienstleister) von der jeweiligen Fragestellung abhängt.

2.A.5 Akzeptanzkriterien

Kernelement jeder Validierung sind die Akzeptanzkriterien. Akzeptanzkriterien können sowohl als prozessbezogene Parameter wie als produktbezogene Spezifikationen festgelegt werden. Im Fokus der Prozessvalidierung stehen die **kritischen Prozessparameter** (Critical process parameter, CPP) und die **kritischen Qualitätsattribute** (Critical quality attributes, CQA), siehe Abbildung 2-3. Die Tatsache, dass ein Parameter innerhalb bestimmter Grenzen gesteuert und überwacht wird, macht ihn dadurch nicht automatisch zu einem nicht-kritischen Parameter. Maßgeblich ist das potentielle Risiko im Hinblick auf die Qualitätsbeeinflussung.

Akzeptanzkriterien sind vor der Durchführung der Validierung aufzustellen. Sie stellen das Kernelement jedes Validierungsplans dar. Bei der Aufstellung von Akzeptanzkriterien können z.B. Anforderungen aus Herstellungsanweisungen, Zulassungsdokumentationen oder Risikoanalysen herangezogen werden.

3 Anforderungen an die Reinigungsvalidierung

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche regulatorischen Anforderungen gelten für die Reinigungsvalidierung?
- Wie ist der Lebenszyklusansatz auf die Reinigungsvalidierung zu übertragen?
- Was ist in einer Reinigungsanweisung zu regeln?
- Was bedeutet „hygienisches Design“?
- Wie ist die Risikobewertung des Reinigungsverfahrens, der Anlagen und der Produkte vorzunehmen?
- Was ist bei manuellen und bei automatischen Reinigungsverfahren zu beachten?
- Wie sind Grenzwerte für die Reinigungsvalidierung festzulegen?
- Welche Probenahmeverfahren sind zulässig?
- Wie ist die Effektivität des Reinigungsverfahrens nachzuverfolgen?
- Wie ist die Reinigungsvalidierung zu dokumentieren?

3.A Grundsätze

Die Forderung nach effektiven Reinigungsverfahren ist in verschiedenen GMP-Regelwerken enthalten. Die Reinigungsverfahren sollen die physikochemischen Eigenschaften der Rückstände, die Reinigbarkeit der Anlage und die Einflüsse aus dem Produktionsprozess und seiner Umgebung berücksichtigen.

Die **Reinigungsvalidierung** soll den dokumentierten Nachweis erbringen, dass eine Anlage mittels eines bestimmten Reinigungsverfahrens mit hoher Wahrscheinlichkeit so gereinigt werden kann, dass Rückstände des Vorprodukts und des Reinigungsmittels unterhalb festgelegter Grenzwerte liegen.

Dadurch leistet die Reinigungsvalidierung in mehrfacher Hinsicht einen Beitrag zur Sicherheit

- ▶ der hergestellten Produkte,
- ▶ des in der Produktion tätigen Personals und
- ▶ der Umwelt.

3.A.1 Lebenszykluskonzept

Der Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden erwartet, dass der Hersteller die kritischen Aspekte von Anlagen, Produkten und Prozessen über den gesamten Lebenszyklus verfolgt (Anhang 15, Abschnitt 1.1). Diese Anforderung gilt somit auch für Reinigungsprozesse.

Der Lebenszyklusansatz der Reinigungsvalidierung beinhaltet, dass nach der Validierung die Kontrolle über die Reinigungseffektivität fortlaufend aufrechterhalten wird (*Ongoing process verification*). Diese **fortgesetzte Verifika-**

tion ist mehr als die Revalidierung einzelner Bestätigungschargen. Sie setzt ein Kontrollsystem voraus, das kontinuierlich Daten über die Wirksamkeit der Reinigung liefert. Bei automatisierten Reinigungsverfahren, die mit prozessanalytischen Technologien gesteuert und überwacht werden, ist eine solche Verifikation von vornherein möglich („Continuous process verification“), sodass eine traditionelle Validierung nicht erforderlich ist.

Der Lebenszyklus der Reinigungsvalidierung gliedert sich in drei Phasen (siehe Abbildung 3-1).

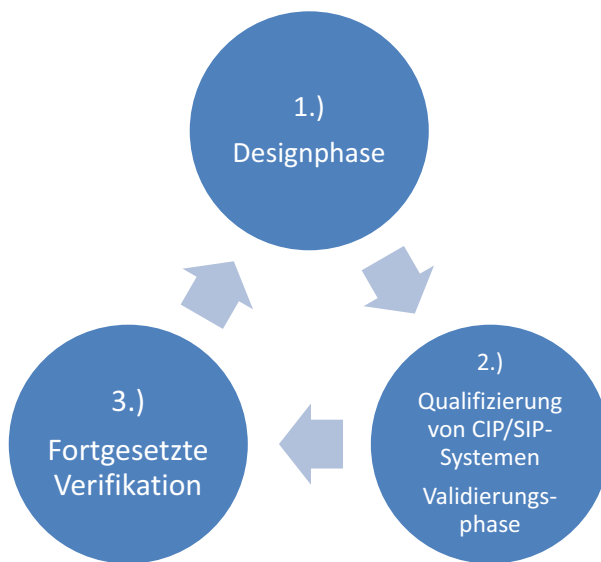


Abbildung 3-1 Lebenszyklus der Reinigungsvalidierung

In der **Designphase** (siehe Kapitel 3.E *Designphase*) geht es darum, das Reinigungsverfahren zu entwickeln. In diesem Zusammenhang ist auch festzulegen, für welche Anlagen respektive Oberflächen das Reinigungsverfahren anzuwenden ist. Wird die Entwicklung nach dem „Quality by Design“-Ansatz des ICH Q8-Leitfadens vorgenommen, beinhaltet sie auch die Festlegung einer Kontrollstrategie, mit der das Reinigungsverfahren gesteuert und überprüft wird. Diese Kontrollstrategie soll gewährleisten, dass reproduzierbare und spezifikationskonforme Reinigungsergebnisse erhalten werden. Wenn eine solche Kontrollstrategie bereits in der Designphase entwickelt wurde, können Steuerung und Überprüfung unmittelbar auf die Routinereinigung übertragen werden. Eine klassische chargenbezogene Reinigungsvalidierung ist dann nicht mehr erforderlich, weil kontinuierlich und prospektiv sichergestellt ist, dass das Reinigungsverfahren zum gewünschten Ergebnis führt. In allen anderen Fällen, bei denen vorab keine funktionierende Kontrollstrategie etabliert wurde, ist die

Geeignetheit des Reinigungsverfahrens klassisch an einer festzulegenden Anzahl von Chargen darzustellen.

In der **Validierungsphase** (Kapitel 3.F *Validierungsphase*) sollen ausreichend Daten erhoben werden, um die Prozesssicherheit der Reinigung zu belegen. Dabei sollte ein Challenging-Konzept verfolgt werden, um zu zeigen, dass das Reinigungsverfahren auch unter ungünstigen, aber realen Bedingungen funktioniert.

Bei (teil-)automatisierten Prozessen beinhaltet die Reinigungsvalidierung auch die Qualifizierung der Reinigungssysteme.

An die Erstvalidierung schließt sich die **fortgesetzte Verifikation** des Reinigungsergebnisses an (siehe Kapitel 3.G *Fortgesetzte Verifikation/Revalidierung*). Umfang und Zeitintervalle der einzelnen Validierungsarbeiten sind abhängig vom jeweiligen Reinigungsprozess und der betroffenen Anlage und werden daher risikobasiert festgelegt.

3.A.2 Qualitätsrisikomanagement

Der revidierte Anhang 15 fordert nicht nur die Berücksichtigung des Lebenszykluskonzeptes, sondern auch die Anwendung eines Qualitätsrisikomanagementansatzes (Anhang 15, Abschnitt 1.7). Die Durchführung einer Risikoanalyse für die Auswahl der Produkte und der zu reinigenden Anlagen für die Reinigungsvalidierung war schon vor der Revision des Anhangs 15 gängige Praxis, ist nun aber verbindlich vorgeschrieben.

Grundsätzlich gilt, dass jedes Reinigungsverfahren validiert werden muss. Bei der Festlegung des Validierungsumfangs können gleichartige Anlagen zu **Anlagenfamilien** zusammengefasst werden – vorausgesetzt, sie werden nach dem gleichen Verfahren gereinigt. Die Auswahl der Anlagen für die Reinigungsvalidierung erfolgt dann risikobasiert, z. B. anhand besonderer Konstruktionsmerkmale.

Auch für Produkte ist eine **Gruppenbildung** möglich. Die Auswahl der Produkte, nach denen die Reinigungsvalidierung durchgeführt wird, erfolgt ebenfalls risikobasiert. Dabei spielen sowohl die Reinigbarkeit als auch die pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe eine Rolle (siehe auch Kapitel 3.F.2 *Gruppenbildung*).

Bei der Reinigungsvalidierung werden vorrangig produktberührende Oberflächen untersucht. Abhängig von der Prozessführung können jedoch auch äußere Einflüsse auf das Reinigungsergebnis berücksichtigt werden. Bei der initialen Risikoanalyse ist es wichtig, einen ganzheitlichen Ansatz zu wählen: betrachtet werden *alle* Faktoren, die einen Einfluss auf den Reinheitsstatus der Anlage haben können. Damit soll sichergestellt werden, dass auch Risiken, die nicht direkt mit dem Reinigungsprozess verbunden sind, erkannt und kontrolliert werden. Solche Risiken können u.a. aus der Umgebung (z. B. Lüftungsanlagen), aber auch aus Änderungen (z. B. Austausch von Bauteilen) oder dem Ver-

Designaspekte bei automatischen Reinigungsanlagen

- Vermeidung von Kreuzkontamination durch Trennung der Reinigungskreisläufe
- Gewährleistung der Leckagesicherheit (Ausführung von Ventilen)
- Getrennt sterilisierbare Leitungsabschnitte
- Onlineüberwachung der Medienherstellung und -verteilung
- Druckfeste, sterilisierbare Ausführung der Bereiche der Endreinigung
- Ausnutzung der Restwärme nach der Sterilisation
- Variable Funktionssteuerung der Pumpen über Frequenzumformer
- Durchflussmessung mittels Massedurchfluss- und Ultraschallmessgeräte

Abbildung 3-5 Designaspekte bei automatischen Reinigungsanlagen

Für automatisierte Reinigungsverfahren sind folgende **Anforderungen** einzuhalten:

- ▶ Die programmierten Verfahrensparameter (z. B. Druck, Temperatur, Zeit, Reihenfolgen) sind festzulegen.
- ▶ Das Reinigungsprogramm ist zu versionieren, vor unberechtigtem Zugriff zu schützen (z. B. über Passwortsicherung) und zu archivieren.
- ▶ Zu Inspektionszwecken muss ein lesbarer Ausdruck des Reinigungsprogramms erstellt werden können.
- ▶ Änderungen an dem Reinigungsprogramm (z. B. Parameter, Abläufe) müssen retrospektiv nachvollziehbar sein (Audit trail).
- ▶ Bei speicherprogrammierbaren Steuerungen (SPS) ist zu beachten, dass der Speicher oftmals nur Daten einer begrenzten Zeitdauer archivieren kann, sodass es erforderlich ist, die Daten auf ein anderes Medium zu übertragen.

3.D Risikomanagement

3.D.1 Grundsätze

Der Anhang 15 erwartet für alle Validierungstätigkeiten einen risikobasierten Ansatz. Das gilt auch für die Reinigungsvalidierung. Dabei geht es nicht allein um die Risikoanalyse des Reinigungsverfahrens, sondern es werden im Sinne einer ganzheitlichen Betrachtung alle Faktoren bewertet, die Einfluss auf den Reinheitsstatus der Anlage haben können. Eine Grenzwertbetrachtung von Rückständen ist als Risikoanalyse allein nicht mehr Stand der Technik.

Für diesen ganzheitlichen Ansatz ist ein Risikomanagementkonzept zu etablieren, das alle Risiken im Lebenszyklus der Reinigungsverfahren identifiziert, bewertet und kontrolliert (vgl. Abbildung 3-6). Zu diesen Risiken gehören z. B. auch indirekte Kontaminationen über das Lüftungssystem oder Kreuzkontaminationen durch das Personal. Nicht alle diese Risiken sind bei der späteren Durchführung der Reinigungsvalidierungsläufe Gegenstand der Untersuchung.

gen, aber es ist wichtig, zu Beginn alle möglichen Einflussfaktoren auf den Reinigungszustand der Anlage zu betrachten. Hierzu eignet sich z. B. ein Fischgrät-Diagramm im Rahmen einer Ishikawa-Analyse. An dieser Stelle muss dann überlegt werden, durch welche Maßnahmen diejenigen Risiken, die nicht im Fokus der Reinigungsvalidierung untersucht werden, abgedeckt sind. Dies betrifft im o.g. Beispiel die Qualifizierung der Lüftungsanlage, das Änderungsmanagement und die Schulung des Personals.

Ein solcher Ansatz erfordert die enge Kooperation aller Beteiligten, auch über die einzelnen Lebenszyklusphasen hinaus. Übergreifende Risikomanagementaktivitäten, z. B. die Zusammenarbeit mit Entwicklungsabteilungen oder Lohnherstellern, müssen koordiniert werden. Informationen aus dem Risikomanagementprozess müssen zwischen allen Beteiligten kommuniziert werden. Ein funktionierendes Informations- und Änderungsmanagementsystem, das alle beteiligten Akteure (z. B. Wirkstoffhersteller, Lohnauftragnehmer, Reinigungsmittellieferant, Anlagenhersteller) einbezieht, ist essentiell, damit Risiken und Änderungen von Risiken zeitnah erfasst werden können.

Die Darstellung des Risikomanagementprozesses für die Reinigungsvalidierung in den folgenden Kapiteln ist notgedrungen allgemein gehalten, da sich Reinigungsverfahren und ihr Fokus sehr unterscheiden.

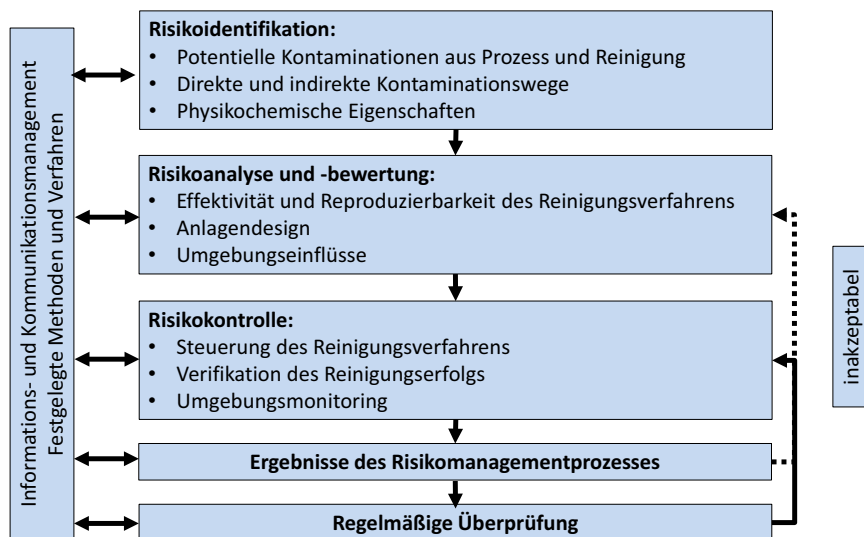


Abbildung 3-6 Risikomanagementsystem der Reinigung

Häufig haben **Abweichungen** bei der Reinigungsvalidierung ihre Ursache bereits in der Phase der Entwicklung von Anlagen oder Reinigungsverfahren. Ein ganzheitliches Risikomanagementsystem betrachtet daher den gesamten Lebenszyklus einer Anlage bzw. eines Reinigungsverfahrens von der Entwicklung

Spültest (Rinse Test)

Der Rinse Test ist die Überprüfung des Nachspülwassers nach der letzten Reinigungsstufe. Im Unterschied zum Swab-Test erfasst der Rinse-Test die gesamte Oberfläche. Die Analyse des letzten Spülganges hat ihre Grenzen in der Löslichkeit und Konzentration der Rückstände. Unlösliche, noch auf der Oberfläche verbliebene Rückstände werden nicht gefunden. Im Spülmedium gelöste Rückstände können so hoch verdünnt sein, dass eine quantitative Bestimmung nicht mehr möglich ist.

Der Rinse-Test ist besonders geeignet für nicht gut zugängliche Oberflächen, z. B. Ventile oder lange Leitungen, die mit dem Swab nicht beprobt werden können. Voraussetzungen des Rinse-Tests sind, dass sich das Produkt im Spülmedium gut löst (Löslichkeitsuntersuchungen sind erforderlich!) und die Anlagenoberfläche mit dem Spülmedium vollständig benetzbar ist. Wenn nicht oder nicht ausreichend benetzbare Oberflächen (z. B. Flansche, Gewinde, Schweißnähte und Totstellen) nicht auszuschließen sind, kann aus der Abwesenheit von Rückständen im letzten Spülmedium nicht zwingend geschlossen werden, dass die Anlagenoberfläche frei von Produktresten ist.

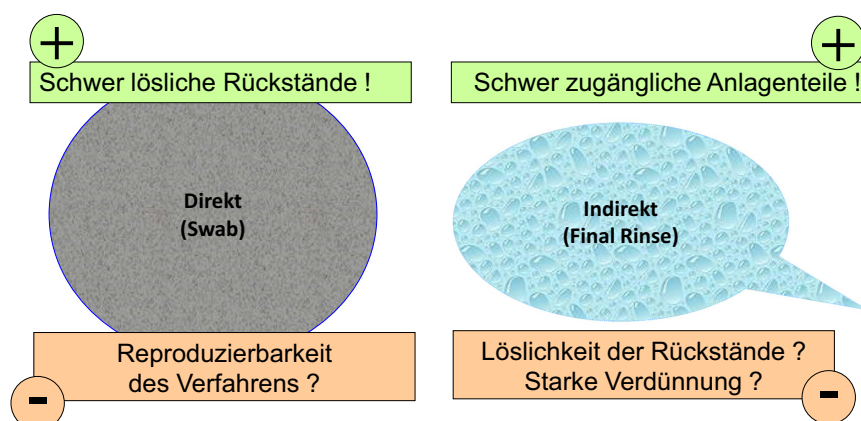


Abbildung 3-13 Vor- und Nachteile direkter und indirekter Probenahmeverfahren

Beide Probenahmeverfahren haben Vor- und Nachteile (vgl. Abbildung 3-13) und sollten, um diese auszugleichen, stets kombiniert eingesetzt werden.

Neben der *Methode* der Probenahme ist auch ihr *Zeitpunkt* von erheblicher Bedeutung für ihre Aussagekraft. Dies gilt insbesondere für solche Reinigungsverfahren, die in mehreren Stufen (z. B. Reinigen, Klarspülen, Trocknen) durchgeführt werden. So kann es nach ungenügenden Trocknungsvorgängen zu vermehrtem Keimwachstum auf der Anlage kommen. Der Zeitpunkt der Probenahme ist hierbei für die Bestimmung der Oberflächenkeimzahl entscheidend.

Die Produktion einer **Placebo-Charge** zum Nachweis von Rückständen im Folgeprodukt ist obsolet. Zum einen ist nicht gewährleistet, dass alle Rückstände von der Anlagenoberfläche auf die Placebo-Charge übertragen werden. Zum anderen verteilen sich die Rückstände im Allgemeinen nicht gleichmäßig auf die Charge. Außerdem können die Verdünnung der Rückstände in der Placebo-Charge und Matrixeffekte zu analytischen Problemen führen.

3.F.7 Analytische Methoden

Zum Nachweis von Rückständen müssen validierte Prüfmethode mit ausreichender Spezifität und Empfindlichkeit verwendet werden. Bezüglich der Verfahrensweise bei der **analytischen Methodenvalidierung** wird auf das Dokument ICH Q2 „Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology“ verwiesen.

In Frage kommen insbesondere folgende Parameter:

- ▶ Gewährleistung eines zuverlässigen Nachweises/Eignung der Methodik für die erwarteten Rückstände,
- ▶ Bestimmung der Wiederfindungsrate/Linearität,
- ▶ Bestimmung der Robustheit in Abhängigkeit der Variabilität des Verfahrens,
- ▶ Bestimmung der Nachweisgrenze,
- ▶ Bestimmung der Selektivität,
- ▶ Bestimmung der Genauigkeit/Präzision.

Die Methodenvalidierung muss insbesondere beweisen, dass bei der Probenahme die Rückstände vollständig von der Oberfläche in die Probe überführt werden. Ebenso sollten die Rückstände in der Probe vollständig durch das analytische Verfahren erfasst werden. Diese **Wiederfindungsrate** ist ein entscheidendes Kriterium für die Qualität der analytischen Daten. Sie kennzeichnet das Verhältnis der Menge eines Rückstands, der sich vor der Probennahme auf der Oberfläche befand und der Menge dieses Rückstands, die als Messergebnis gefunden wird. Beträgt die Wiederfindungsrate 100 %, hat es während des gesamten analytischen Verfahrens keine Verluste dieses Analyten gegeben (durch einzelne Verfahrensschritte wie z. B. Probeaufnahme mit dem swab, Extraktion, Derivatisierung, Messung). Ist die Wiederfindungsrate geringer (z. B. 60 %), ist dies ein Indiz für Substanzverluste. Schlechte Wiederfindungsraten sind häufig ein Problem bei flüchtigen Lösungsmittelrückständen und kommen häufig bei dem Swab-Test vor. Die Spezifikation des Tupfermaterials kann hier entscheidend für Wiederfindungsrate und Linearität des Verfahrens sein. Bei Anlagen, die über unterschiedliche Oberflächenmaterialien (z. B. PTFE, Edelstahl) verfügen, muss die Wiederfindungsrate grundsätzlich für jedes Material getrennt bestimmt werden. Denn Absorptions- und Adsorptionsphänomene können sich von Material zu Material unterscheiden. Materialien, die nur geringfügig (unter

Der Autor



Dr. Michael Hiob

michael.hiob@sozmi.landsh.de

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.

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