

Dr. Michael Hiob

# Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht

GMP-konforme Umsetzung des Annex 15



**GMP-Fachwissen QUALITÄTSWESEN**

**GMP-BERATER Auszug**



# Inhaltsverzeichnis

	<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>1</b>	<b>Anforderungen an die Qualifizierung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Grundsätze der Qualifizierung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2</b>	<b>Rechtliche Grundlagen und Verantwortlichkeiten</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3</b>	<b>Dokumentation der Qualifizierung</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4</b>	<b>Risikobasierter Ansatz</b> .....	<b>8</b>
<b>1.5</b>	<b>Designqualifizierung (Design Qualification, DQ)</b> .....	<b>9</b>
<b>1.6</b>	<b>Factory Acceptance Test/Site Acceptance Test (FAT/SAT)</b> .....	<b>11</b>
<b>1.7</b>	<b>Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)</b> .....	<b>11</b>
<b>1.8</b>	<b>Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)</b> .....	<b>12</b>
<b>1.9</b>	<b>Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)</b> .....	<b>14</b>
<b>1.10</b>	<b>Requalifizierung</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>Anforderungen an die Prozessvalidierung</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Grundsätze der Prozessvalidierung</b> .....	<b>16</b>
2.1.1	Ziel und Zweck der Prozessvalidierung.....	16
2.1.2	Prozessvalidierung im Produktlebenszyklus.....	17
2.1.3	Qualität der Daten .....	17
2.1.4	Qualifikation des Personals.....	18
2.1.5	Akzeptanzkriterien .....	18
2.1.6	Validierungsstrategie.....	19
2.1.7	Dokumentation und Umgang mit Änderungen .....	19
2.1.8	Verantwortlichkeiten .....	20
<b>2.2</b>	<b>Regulatorische Grundlagen der Prozessvalidierung</b> .....	<b>21</b>
2.2.1	Europäische Regelungen .....	21
2.2.2	Deutsche Regelungen .....	22
2.2.3	PIC/S-Anforderungen .....	22
2.2.4	USA: Anforderungen der FDA .....	23
2.2.5	Kanada: Anforderungen der Health Canada .....	24
2.2.6	Australien: Anforderungen der Therapeutic Goods Administration (TGA).....	24
2.2.7	Anforderungen der WHO.....	24
2.2.8	Sonstige Leitlinien und Standards .....	25
<b>2.3</b>	<b>Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für die Umsetzung der Prozessvalidierung</b> .....	<b>26</b>
2.3.1	Personalmanagement.....	26
2.3.2	Informations- und Dokumentationsmanagement.....	26
2.3.3	Ressourcenmanagement.....	27
2.3.4	Risikomanagement .....	28
2.3.5	Änderungs- und Abweichungsmanagement .....	28
<b>2.4</b>	<b>Validierung im Produktlebenszyklus</b> .....	<b>30</b>
2.4.1	Entwicklungs- und Optimierungsphase.....	31
2.4.2	Validierungsphase.....	32
2.4.3	Fortgesetzte Prozessverifikation/Revalidierung.....	36
<b>2.5</b>	<b>Validierung im Zulassungsverfahren</b> .....	<b>43</b>
<b>2.6</b>	<b>Dokumentation der Prozessvalidierung</b> .....	<b>47</b>
2.6.1	Validierungsmasterplan .....	47
2.6.2	Validierungsplan und -bericht .....	48
2.6.3	Archivierung .....	48

<b>3</b>	<b>Anforderungen an die Reinigungsvalidierung .....</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Grundsätze.....</b>	<b>50</b>
3.1.1	Lebenszykluskonzept.....	50
3.1.2	Qualitätsrisikomanagement .....	51
3.1.3	Ablauf und Rahmenbedingungen.....	52
<b>3.2</b>	<b>Regulatorische Aspekte.....</b>	<b>53</b>
3.2.1	Europäische Anforderungen.....	53
3.2.2	Deutsche Anforderungen .....	54
3.2.3	US-amerikanische Anforderungen .....	55
3.2.4	Sonstige Regelwerke .....	56
<b>3.3</b>	<b>Anforderungen an das Reinigungsverfahren .....</b>	<b>56</b>
3.3.1	Grundsätze .....	56
3.3.2	Manuelle Reinigungsverfahren .....	58
3.3.3	Automatisierte Reinigungsverfahren .....	59
<b>3.4</b>	<b>Risikomanagement.....</b>	<b>62</b>
3.4.1	Grundsätze .....	62
3.4.2	Risikoidentifikation.....	63
3.4.3	Risikoanalyse und -bewertung .....	65
3.4.4	Risikokontrolle.....	69
<b>3.5</b>	<b>Designphase .....</b>	<b>69</b>
3.5.1	Entwicklung des Reinigungsverfahrens.....	69
3.5.2	Festlegung von Grenzwerten .....	70
<b>3.6</b>	<b>Validierungsphase.....</b>	<b>74</b>
3.6.1	Validierungsstrategie.....	75
3.6.2	Gruppenbildung .....	76
3.6.3	Challenging.....	77
3.6.4	Qualifizierung der Reinigungsausrüstung.....	77
3.6.5	Mess-, Steuerungs- und Regelsysteme .....	78
3.6.6	Probenahmeverfahren .....	78
3.6.7	Analytische Methoden.....	80
3.6.8	Abweichungen während der Validierung .....	82
<b>3.7</b>	<b>Fortgesetzte Verifikation/Revalidierung .....</b>	<b>82</b>
<b>3.8</b>	<b>Dokumentation.....</b>	<b>84</b>
3.8.1	Validierungsmasterplan .....	84
3.8.2	Validierungsplan und -bericht .....	84
<b>4</b>	<b>Informationsquellen.....</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Der Autor .....</b>	<b>90</b>

# 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

# 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?

## 1.1 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.

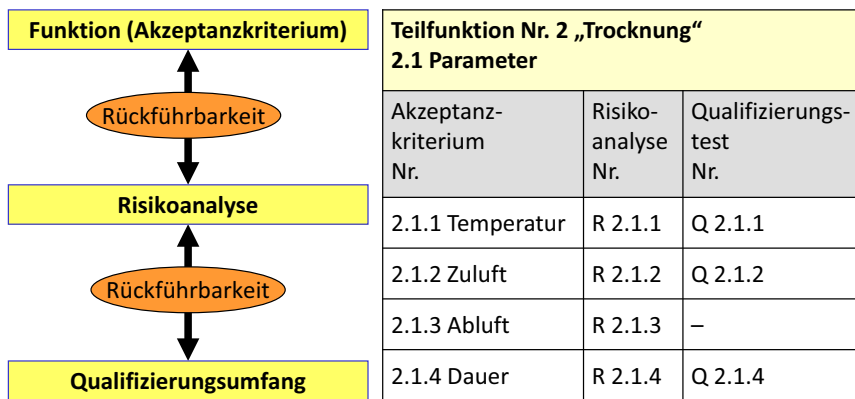
Kernelement aller Qualifizierungsarbeiten sind **Akzeptanzkriterien**, wie Grenzwerte oder Spezifikationen. Akzeptanzkriterien sind demnach vor der Durchführung der Qualifizierung festzulegen. Bei der Aufstellung von Akzeptanzkriterien können z.B. Anforderungen aus Herstellungsanweisungen, Zulassungsdokumentationen,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

## 1.2 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:

„Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert, angeordnet und gewartet werden, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.“ Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden regelt, wie diese Anforderung umzusetzen ist.

Der EU-GMP-Leitfaden und seine Anhänge haben selbst keine Gesetzeskraft. Er stellt aber eine Auslegung der in der EG-Richtlinie 2003/94 dargestellten Grundsätze dar. Gemäß Artikel 4 Abs. 1 dieser Richtlinie hat der Hersteller dafür zu sorgen, dass alle Herstellungsvorgänge in Übereinstimmung mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis durchgeführt werden. Nach Artikel 8 Abs. 3 dieser Richtlinie müssen Räumlichkeiten und Ausrüstung zur Verwendung für hinsichtlich der Produktqualität kritische Herstellungsvorgänge auf ihre Eignung hin überprüft werden (Qualifizierung).

Die Mitgliedsstaaten haben die Richtlinie in nationales Recht umgesetzt, in Deutschland in Form der AMWHV.

Die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens und seiner Anhänge stellen den Stand der Technik dar. Insbesondere sind die Geeignetheit von Räumen und Einrichtungen sowie die Gewährleistung der Herstellung und Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik wesentliche Voraussetzungen für die Erteilung der Herstellungserlaubnis. Ist der Hersteller nicht in der Lage, geeignete Anlagen und Geräte nachzuweisen, so kann dies dazu führen, dass ihm die Herstellungserlaubnis versagt wird bzw. nachträglich widerrufen wird (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 und 6a AMG (Entscheidung über die Herstellungserlaubnis) in Verbindung mit § 18 AMG (Rücknahme, Widerruf, Ruhen)).

Vor der Revision des Anhangs 15 konnte das PIC/S-Dokument PI 006 „*Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation*“ zur Interpretation und Umsetzung der Anforderungen aus dem Anhang 15 herangezogen werden. Dieses Dokument stammt jedoch in seinen Ursprüngen aus dem Jahr 1996 und sollte in diesem historischen Kontext gelesen werden.

Für den Bereich der GMP-Überwachung in Deutschland ist im Rahmen des Qualitätssicherungssystems der Arzneimittelüberwachung der Länder das Aide-Mémoire „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ (VAW 071211) herausgegeben worden. Dieses Dokument stellt einen Inspektionsleitfaden für die deutschen GMP-Inspektorate dar und dürfte auch für die pharmazeutische Industrie von Interesse sein.

### Qualifizierung im Auftrag

Wenn die Durchführung der Qualifizierung an Dritte delegiert wird, müssen die Zuständigkeiten klar festgelegt sein. Für jede *Tätigkeit im Auftrag* muss ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer bestehen (§ 9 Abs. 1 AMWHV). Diese Forderung leitet sich aus Artikel 12 Abs. 1 und 2 der Richtlinie 2003/94/EG bzw. 91/412/EWG ab.

In dem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt und insbesondere die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis geregelt sein. Der Leiter der Herstellung hat sich davon zu überzeugen, dass die Qualifizierungsarbeiten nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ausgeführt werden. Mit der Übertragung von Aufgaben ist nicht die Übertragung der arzneimittelrechtlichen Verantwortung verbunden. Diese verbleibt bei dem Leiter der Herstellung.

Die Gründe, warum Firmen bei der Qualifizierung häufig externe Hilfe in Anspruch nehmen, sind vielfältig. Meist fehlen ausreichendes Wissen und Erfahrung im eigenen Hause, um ein Qua-

## 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?

### 2.1 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.

#### 2.1.1 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 Wechselwirkungen 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.

Abbildung 2-1 Ziele der Prozessvalidierung

**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

### 2.1.2 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.

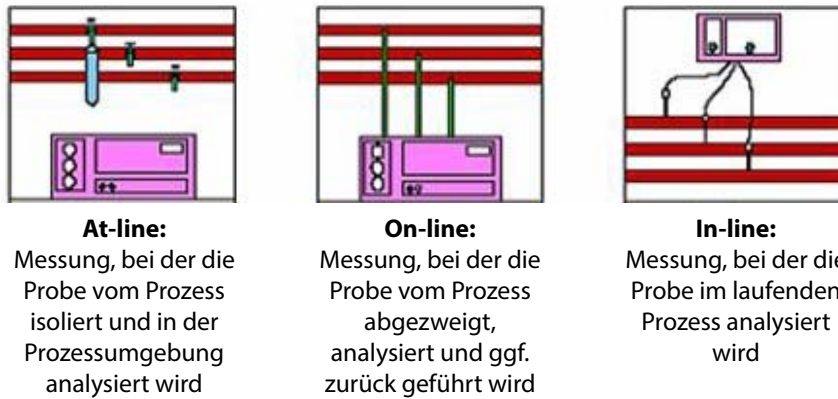
### 2.1.3 Qualität der Daten

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

Abbildung 2-2 Prozessanalytische Messtechniken



### 2.1.4 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.

### 2.1.5 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.

Abbildung 2-3 Kritische Akzeptanzkriterien nach Anhang 15, EU-GMP-Leitfaden

#### Kritischer Prozessparameter (CPP)

Ein Prozessparameter, dessen Schwankungen eine Auswirkung auf ein kritisches Qualitätsmerkmal haben, und der daher überwacht oder kontrolliert werden sollte, um sicherzustellen, dass der Prozess die gewünschte Qualität erbringt.

#### Kritisches Qualitätsattribut (CQA)

Eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft, die innerhalb geeigneter Grenzwerte, Bereiche oder einer Verteilung liegen sollte, um die gewünschte Produktqualität sicherzustellen.

## 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?

### 3.1 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.

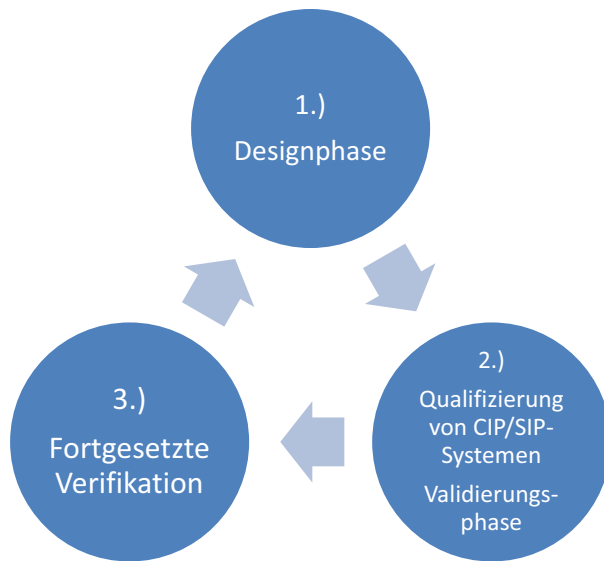
#### 3.1.1 Lebenszykluskonzept

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 Verifikation** 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 3.5 *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 3.6 *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 3.7 *Fortgesetzte Verifikation/Revalidierung*). Umfang und Zeitintervalle der einzelnen Validierungsarbeiten sind abhängig vom jeweiligen Reinigungsprozess und der betroffenen Anlage und werden daher risikobasiert festgelegt.

### 3.1.2 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 3.6.2 *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 Verhalten des Personals (z. B. Kreuzkontamination durch Verschleppung über die Arbeitskleidung) resultieren.

Weitere Ausführungen zur Anwendung des Risikomanagements für die Reinigungsvalidierung finden Sie in Kapitel 3.4 *Risikomanagement*.

### 3.1.3 Ablauf und Rahmenbedingungen

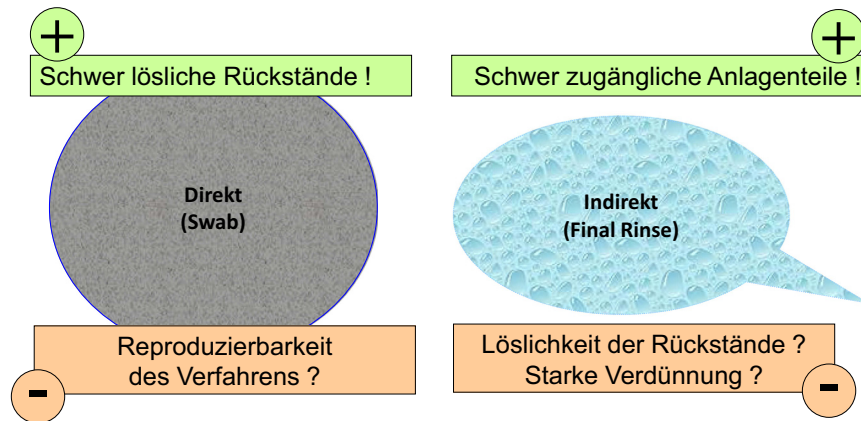
Die Vorgehensweise bei der Reinigungsvalidierung ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

Abbildung 3-2 Vorgehensweise bei der Reinigungsvalidierung



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.

### 3.6.7 Analytische Methoden

Zum Nachweis von Rückständen müssen validierte Prüfmethode mit ausreichender Spezifität und Empfindlichkeit verwendet werden. Bezüglich der Verfahrensweise bei der **analytischen Methodvalidierung** 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 Methodvalidierung 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 2 %) zur Gesamtoberfläche beitragen, können nach Risikoabwägung unberücksichtigt bleiben.

Naturgemäß sind die zu untersuchenden Rückstandskonzentrationen in den Proben sehr niedrig und vielfach befinden sich die zu untersuchenden Rückstände in einer komplexen Mischung (Matrix) aus Hilfsstoffen und möglicherweise Resten von Reinigungsmitteln. Von daher muss der Fokus der Methodvalidierung hier auf der Bestimmung der *Spezifität* und *Nachweisgrenze* des analytischen Verfahrens liegen.

Da dieselben Produktrückstände in unterschiedlichen Mengen oder Konzentrationen auf der Oberfläche auftreten können, ist es wichtig, die *Linearität* von Wiederfindungsraten nachzuweisen. Zu fordern ist, dass das Verhältnis aus Rückstandsmengen und analytischem Ergebnis innerhalb eines festgelegten Konzentrationsbereiches proportional ist.

*Spezifische* analytische Methoden sind *unspezifischen Methoden* vorzuziehen. Unspezifische Methoden können eingesetzt werden, wenn sichergestellt ist, dass die Zielverbindungen/Zielparameter sich in ausreichender Weise mit der Methode bestimmen lassen.

Mit Hilfe der Bestimmung des Gesamtkohlenstoffes (**TOC-Messung**) lassen sich (auch online) organische, undissoziierte Rückstände bestimmen. Voraussetzung ist, dass sie sich in Lösung befinden und oxidierbaren Kohlenstoff enthalten. Da einige Wirkstoffe, insbesondere die Inhaltsstoffe vieler **Phytopharmaka**, sich unter Reinigungsbedingungen zersetzen, können ihre Rückstände nicht ohne weiteres mit selektiven Analysemethoden wie der HPLC oder GC untersucht werden. Für eine chromatographische Quantifizierung, wie sie in der Qualitätskontrolle üblich ist, wäre dazu eine vorhergehende Strukturaufklärung der bei der Reinigung entstehenden Abbauprodukte notwendig. Hier hat die TOC-Methode den entscheidenden Vorteil, dass sich die Messgröße „Organischer Kohlenstoff“ auch bei der Zersetzung von Wirkstoffen im Allgemeinen nicht verändert. An das Verfahren sind die gleichen methodischen Anforderungen (z. B. Nachweisgrenze, Selektivität, Genauigkeit/Präzision) zu stellen wie an konventionelle Analyseverfahren. Sind diese Anforderungen erfüllt, kann TOC zur routinemäßigen Überwachung von Rückständen und zur Reinigungsvalidierung geeignet sein. Bei Offline-TOC-Bestimmungen im Labor kommt der korrekten Handhabung der Probe (Behältnis, Aufbewahrungsdauer) eine erhebliche Bedeutung zu.

Eine **Leitfähigkeitsmessung** zum Nachweis von Rückständen, insbesondere im letzten Spülwasser, ist nur selten zielführend. Leitfähigkeitsmessungen setzen gelöste und dissoziierte Stoffe voraus; diese sind aber in der Reinigung unproblematisch. Für viele organische Rückstände trifft dies jedoch nicht zu; diese werden durch die Leitfähigkeitsmessung nicht erfasst. Im Spülwasser gelöstes CO<sub>2</sub> kann außerdem zu falschen Messwerten führen. Im Bereich der Anwendung kationischer oder anionischer Tenside kann die Bestimmung der Leitfähigkeit u.U. Hinweise darauf liefern, dass die Anlage ausreichend gespült wurde, weshalb in zahlreichen CIP-Anlagen mit Leitfähigkeitssensoren gearbeitet wird.

Die **Messung der Oberflächenspannung** als Nachweis für den Reinigungserfolg kann eingesetzt werden, wenn Stoffe verwendet werden, die diese herabsetzen (z. B. Tenside, Saponine). Die Messung der Oberflächenspannung (mN/m) kann mit einem Tensiometer oder der Kapillarsteigmethode erfolgen. Zu beachten ist jedoch, dass nur bei sehr geringer Konzentration der Leitsubstanz eine Korrelation mit der Oberflächenspannung zu beobachten ist. Nach Überschreiten der kritischen Mizellkonzentration (CMC) ändert sich die Oberflächenspannung mit zunehmender Konzentration der Leitsubstanz nicht mehr wesentlich. Da die CMC ein spezifi-

sches Kriterium ist, das von der Zusammensetzung der Produkte abhängig ist, gehört eine Betrachtung dieses Kriteriums zum Nachweis der Geeignetheit dieser Methode.

### 3.6.8 Abweichungen während der Validierung

Abweichungen können während jeder Validierung auftreten. Durch eine gute Validierungsplanung und vorherige Testläufe lassen sich bereits viele Abweichungen vermeiden. Wenn Abweichungen während der Reinigungsvalidierung auftreten, gelten die für Abweichungen üblichen betriebsinternen Verfahren. Diese beinhalten mindestens:

- Die Ursache der Abweichung wird aufgeklärt,
- Korrekturmaßnahmen werden ergriffen,
- die Folgen für die Validierung werden bewertet und dokumentiert und
- Vorbeugemaßnahmen werden festgelegt, ggf. Änderungskontrollverfahren eingeleitet.

Als Abweichungen kommen z. B. in Frage:

- Fehlende optische Sauberkeit der Produktionsausrüstung,
- Analytische Grenzwertüberschreitungen,
- Überschreitung von Standzeiten,
- Abweichende Messwerte von Messeinrichtungen.

Die Ursachen für Abweichungen können z. B. sein:

- Fahrlässige oder vorsätzliche Abweichungen vom vorgegebenen Reinigungsprozedere (z. B. Anzahl/Abfolge der Reinigungsphasen, Einwirkzeiten, Temperatur, Verwechslung von Reinigungsmitteln, falsche Verdünnungen),
- Probleme mit Versorgungseinrichtungen (Wasser, Druckluft),
- Steuerungsprobleme bei Produktions- und Reinigungsanlagen,
- Auftreten unbekannter Verschleppungen/Kontaminationswege,
- Auftreten unbekannter Änderungen der Zusammensetzung bei Reinigungsmitteln.

Zusätzliche Vor- oder Nachreinigungen können nach Abweichungen erforderlich sein, um die gewünschte Reinheit herzustellen. Soweit sie aber Abweichungen vom Standardreinigungsverfahren darstellen, sind sie kein geeignetes Mittel bei der Reinigungsvalidierung. Denn das Ziel der Reinigungsvalidierung ist ja gerade, zu zeigen, dass ein definiertes Verfahren reproduzierbar und effektiv ist.

## 3.7 Fortgesetzte Verifikation/Revalidierung

Der Anhang 15 erwartet, dass die Reinigungsvalidierung zur Bestätigung der Wirksamkeit eines Reinigungsverfahrens für alle produktberührenden Teile durchgeführt wird (Abschnitt 10.1). Inwieweit danach fortgesetzte Verifikationen oder Revalidierungen des Reinigungsverfahrens erforderlich sind, hängt von der vorhandenen Datenlage ab:

- Bei **automatisierten Reinigungsverfahren** (CIP-Verfahren) beruht die Reproduzierbarkeit vorwiegend auf dem *Qualifizierungsstatus* der CIP-Anlage. Dieser lässt sich aus den Qualifizierungsunterlagen sowie dem Anlagenlogbuch (Wartungs- und Kalibrierungsnachweise) ablesen. Es hängt vom Automatisierungsgrad und den eingesetzten prozessanalytischen Technologien des Reinigungsverfahrens ab, wieviel Aufwand für eine regelmäßige Verifikation betrieben werden muss. Dabei ist entscheidend, wie gut die variablen Faktoren des Reinigungsverfahrens überwacht und gesteuert werden können. Statistische Untersuchungen der Prozessdaten sind zur Bewertung der Prozessfähigkeit erforderlich.
- Bei **manuellen Reinigungsverfahren** (vgl. Anhang 15, Kap. 10.15) ist es besonders wichtig, dass die Wirksamkeit in angemessenen Zeitabständen überprüft wird. Der Aufwand korreliert mit der Variabilität der Durchführung zwischen verschiedenen Personen. Das Personal muss regelmäßig über die kritischen Variablen des Reinigungsvorganges unterwiesen werden. Es muss die schriftlichen Anweisungen befolgen und Abweichungen melden. Erfolgskontrollen nach der Schulung und Wirksamkeitskontrollen vor Ort geben Aufschluss über die Notwendigkeit von Nachschulungen.

## 5 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).

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: 978-3-95807-160-5

1. Auflage 2019

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

© Copyright 2019 – 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](mailto:service@gmp-verlag.de)  
[www.gmp-verlag.de](http://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](mailto: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 keine Haftung.