

Validierung im Produktlebenszyklus – Entwicklungs- und Optimierungsphase

Auszug aus dem [GMP-Fachwissen Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht](#)

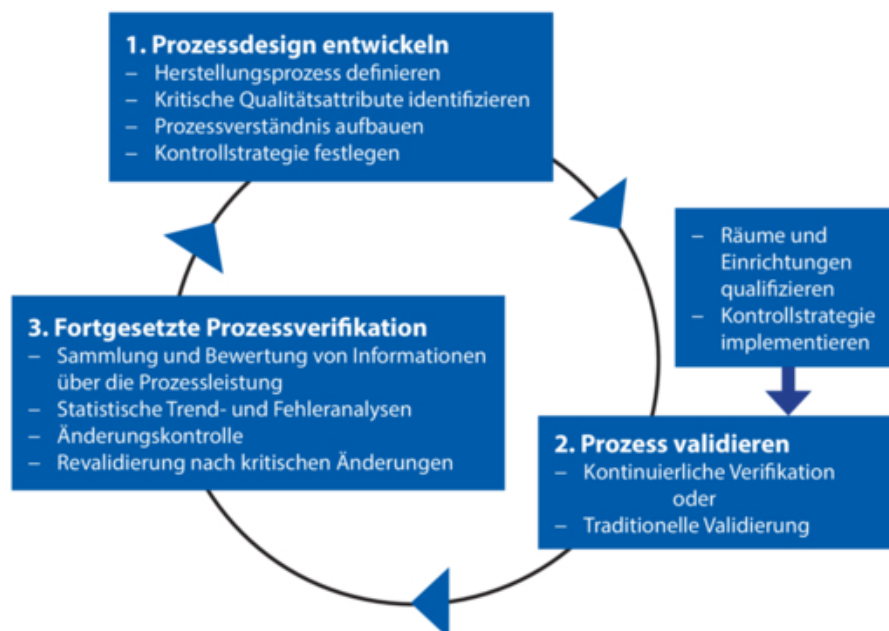


von Dr. Michael Hiob

Produktorientierte Inprozess- und Endkontrollen allein können die Reproduzierbarkeit der Qualität einer Charge nicht gewährleisten. Die Prozessvalidierung beinhaltet daher Aktivitäten, die sich auf den gesamten Lebenszyklus des Prozesses und des Produktes erstrecken. Dieser Ansatz verknüpft die Kenntnisse aus der Produkt- und Prozessentwicklung mit der Risikobewertung für die Erstvalidierung und den Entscheidungen über Art und Umfang der kontinuierlichen Prozessverifikation. Die Ursachen und das Ausmaß von Schwankungen müssen in den einzelnen Lebenszyklusphasen erkannt werden, um eine risikoorientierte Prozesskontrolle sicherstellen zu können. Risikomanagementprozesse, prozessanalytische Technologien (PAT) und Prozessfähigkeitsuntersuchungen dienen zur fortlaufenden Absicherung, dass der Prozess unter Kontrolle bleibt.

Ein genaues Verständnis des Datenlebenszyklus ist der Schlüssel zum Verständnis dieser Prinzipien. Die folgenden Abschnitte gehen auf verschiedene Schritte innerhalb des Datenlebenszyklus und die Risiken, die es zu minimieren gilt, ein.

Abbildung 1 Lebenszyklus von Prozessen



Entwicklungs- und Optimierungsphase

Die Grundlagen für eine reproduzierbare Arzneimittelqualität werden in der Entwicklungs- und Optimierungsphase des Herstellungsprozesses gelegt („Prozessdesign entwickeln“; siehe Abbildung 1).

In dieser Phase muss der Antragsteller im Zulassungsverfahren (CTD, Modul 3) eine detaillierte Prozessbeschreibung vorlegen. Diese Beschreibung beinhaltet kritische Prozessstufen und Zwischenprodukte und ermöglicht eine Verknüpfung der vorgeschlagenen Kontrollstrategie mit der Prozessvalidierung. Im Rahmen der Prozessentwicklung sollten kritische Prozessattribute erkannt und die Ursachen für ihre Schwankungen bzw. Variationen ermittelt werden. Eine erste Überprüfung der Eignung des Verfahrens und seiner Inprozesskontrollen soll durch die Herstellung von Chargen im Labormaßstab (Einhundertstel bis Eintausendstel der späteren Handelsgröße) erfolgen. Wenn im Rahmen der Prozessoptimierungsphase Pilotchargen zu Validierungszwecken hergestellt werden, sollte deren Chargengröße mindestens 10% des Umfanges der späteren Handelschargen betragen. Der Übergang vom Labormaßstab über die Pilotchargengröße zum Handelsmaßstab (scale-up) soll belegen, dass eine Vergrößerung des Chargenumfanges ohne Beeinträchtigung der Produktqualität möglich ist.

Bei der Einreichung der Rezeptur für eine neue Zulassung muss der Antragsteller Belege für die geringste und größte Chargengröße vorlegen. Wenn Chargen in Subchargen unterteilt werden, welche nachfolgend getrennt weiterverarbeitet werden, muss diese Aufteilung eindeutig begrenzt und begründet werden. Für kontinuierliche Produktionsprozesse, bei denen keine fixen Chargengrößen zu erwarten sind, kann der Chargenumfang z. B. über die Kampagnendauer definiert werden. Wenn Produktionszeiten kritisch für die Produktqualität sein können (z. B. Abfüllvorgänge bei aseptischen Arzneimitteln), müssen die Dauer und jede Unterbrechung des Herstellungsprozesses gerechtfertigt werden.

Bei der Zusammensetzung einer Charge (Rezeptur) müssen Bezeichnung, Mengen und Spezifikationen aller Ausgangsstoffe definiert werden. Das gilt auch für solche Stoffe, die im Herstellungsverfahren eingesetzt und später wieder entfernt werden (z. B. Granulierflüssigkeiten, Lösungsmittel oder Gase) oder Hilfsmittel, die nur von Fall zu Fall eingesetzt werden (z. B. Säuren/Basen zur pH-Wert-Einstellung). Der Einsatz von Wirkstoffen, deren Einwaage aufgrund eines Faktors zur biologischen Aktivität erfolgt, muss begründet werden.

Der Herstellungsprozess muss sowohl schriftlich wie als Fließdiagramm dargestellt werden. Dabei ist auch auf die erforderlichen Umgebungsbedingungen (z. B. Begrenzung der Luftfeuchtigkeit bei der Herstellung von Brausetabletten) einzugehen. In der Regel werden Prozesse in Teilschritte unterteilt, wenn spezifizierte Prozessergebnisse (z. B. Zwischenprodukt nach Filtration, Trocknung oder Granulierung) erwartet werden. Für jeden Teilprozess sind die zu verwendende Ausrüstung und die Prozessparameter zu definieren und das Prozessergebnis (Zwischenprodukt, Bulkware, Fertigware) zu spezifizieren. Die Einstufung von Teilprozessschritten als kritisch oder nicht-kritisch soll auf der Basis der Entwicklungsdaten vorgenommen werden. Statistische Versuchsplanung, multivariate Analysemethoden und Risikoanalysen sind dabei wichtige Werkzeuge. Die Erfahrungen aus der Herstellung klinischer Prüfmuster fließen in die Bewertung mit ein.

Häufig werden die Produkte von Teilprozessen in Behältnissen über einen festgelegten Zeitraum zwischengelagert, bevor sie weiterverarbeitet werden. Die Spezifizierung und spätere Prozessvalidierung schließt solche Lagervorgänge ausdrücklich ein. Zu überprüfen sind Lagerungsbedingungen und -zeit, die Integrität des Lagerbehälters, alle Ab- und Umfüllvorgänge in diesem Zusammenhang und die Stabilität des Produktes. Besondere Berücksichtigung finden Transportvorgänge zwischen Betriebsstätten. Hier müssen die Transportdauer und -bedingungen in der Entwicklung spezifiziert und nachfolgend validiert werden.

Von besonderer Bedeutung für die Kontrollstrategie und die spätere Prozessvalidierung ist die Beschreibung der Akzeptanzkriterien. Hierzu sollen Unter- und Obergrenzen und, wo sinnvoll, Warn- und Aktionsgrenzen angegeben werden. Identität, Reinheit, physikochemische Eigenschaften (z. B. Korngröße, spezifische Oberfläche, Wassergehalt, Kristallmodifikation) und mikrobiologische Grenzwerte von Ausgangsstoffen sind klassische Ausgangsvariablen, die die Prozesscharakteristik bestimmen. Sie werden durch nicht produktbezogene Prozessgrenzwerte (z. B. Filtrations-

druck, Prozesstemperatur, Rührgeschwindigkeit, Flussrate) ergänzt. Wechselwirkungen zwischen Prozessparametern und kritischen Qualitätsattributen von Ausgangsstoffen und Endprodukten müssen verstanden werden. Univariate Studien ermitteln die Parameterbereiche, innerhalb derer eine Prozesssteuerung zu akzeptablen Qualitätsergebnissen führt (proven acceptable range, PAR). Aus der Summe mehrerer PAR lässt sich nicht automatisch ein Design Space ableiten. Ein Design Space muss durch multivariate Studien beschrieben werden. Ziel dieser Studien ist es, die Interaktion zwischen Prozessparametern und Qualitätsattributen zu erkennen. Aufbauend auf die Akzeptanzkriterien ist die Kontrolle und Steuerung des Prozesses festzulegen. Die Kontrolle und Steuerung des Prozesses fokussiert sich auf kritische Qualitätsattribute und kritische Prozessparameter. Prozessparameter, die nicht kontrollierbar sind, weil es kein adäquates Überwachungssystem gibt, können nur retrospektiv anhand des Prozessergebnisses überprüft werden. Das Prozessdesign muss deshalb so gestaltet werden, dass Prozessparameter messbar und steuerbar sind. Darauf aufbauend ist eine Kontrollstrategie (siehe Abbildung 2) festzulegen, die die Überwachung des Prozesses sicherstellt.

Abbildung 2 Inhalte einer Kontrollstrategie für Prozesse

| Inhalte einer Kontrollstrategie (Monitoringplan) für Prozesse |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle der Ausgangsstoffqualitäten (Identität, Gehalt, Reinheit, physikochemische Eigenschaften) • On-Line-, In-Line- und At-Line-Kontrollen von Qualitätsattributen • Kontrolle von Prozessparametern (z. B. Temperatur, Druck, Flussrate, Rührgeschwindigkeit, Haltezeiten) • Stichprobenzug und Off-Line-Kontrolle von Zwischenprodukten anhand von Leistungsparametern oder Endpunktkriterien (z. B. Feuchtegehalt, Korngröße, Tablettenhärte) • Kontrolle von Umgebungsparametern • Vorgaben zur statistischen Datenauswertung • Algorithmus zur Anpassung des Prozesses anhand der Prozessergebnisse beim Einsatz von PAT • Verfahren zur Behandlung von Abweichungen und zukünftigen Fehlerprävention (Corrective and preventive actions, CAPA) |

Zur Umsetzung des Monitoringplans sind Stichprobenziehung, analytische Methoden, deren Akzeptanzkriterien sowie die Datenauswertung zu beschreiben. Um die Prozessleistung und Produktqualität sicherstellen zu können, bedarf es einer geregelten Rückkopplung zwischen den Ergebnissen des Monitoringplans und der Steuerung des Prozesses. Prozessanalytische Technologien (PAT) ermöglichen Monitoring und Prozessanpassung in Echtzeit. Beim Einsatz von PAT sollte die Kontrollstrategie einen entsprechenden Algorithmus enthalten.

Die Effektivität des Monitoringplans ist maßgeblich für das Ausmaß, zu dem der Prozess beherrscht wird. Sie bestimmt darüber, ob in der zweiten Lebenszyklusphase ein Prozess traditionell validiert werden muss oder kontinuierlich verifiziert werden kann.

Dieser Text ist ein Auszug aus dem [GMP-Fachwissen Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht](#)

Die GMP-konforme Arzneimittelherstellung setzt validierte Prozesse und qualifizierte Anlagen voraus. Durch die Qualifizierung und Validierung wird nachgewiesen, dass Anlagen und Prozesse für den vorgesehenen Zweck geeignet sind, und dass die vorab festgelegten Qualitätsmerkmale reproduzierbar erreicht werden. Was einleuchtend klingt, ist bei der praktischen Umsetzung oft mit vielen Fragen verbunden. Wie setzt man das Risikomanagement richtig ein? Durch welche Maßnahmen kann das Lebenszykluskonzept realisiert werden? Wie organisiert man Planung, Durchführung und Dokumentation effizient und GMP-konform? Dr. Michael Hiob fasst die Erwartungen der Behörde an die Qualifizierung und Validierung zusammen und gibt damit allen Beteiligten an der Qualifizierung, Prozess- und Reinigungsvalidierung einen wertvollen Leitfaden an die Hand.



Aus dem Inhalt:

- Regulatorische Anforderungen an Qualifizierung und Validierung
- Risikomanagement und Lebenszykluskonzept
- Organisation und Verantwortlichkeiten
- Durchführung und Dokumentation

Autor:

Dr. Michael Hiob

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