Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

ZLG Aide-Mémoire 07122901

englisch / deutsch
mit Stichwortverzeichnis

Kleiner GMP-Berater 13

Maas & Peither
GMP VERLAG

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind im Internet unter http://dnb.ddb.de abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-116-2

1. Auflage 2018

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

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Echtle, Maas & Peither AG
Redaktion: Christine Gräßlin, Sabine Rabus, Maas & Peither AG
Übersetzung: G. Morgan, i. A. Maas & Peither AG
Review: Dr. S. Pommeranz, Concept Heidelberg
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen
Druck: Uehlin Druck und Medienhaus, Schopfheim

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

Liebe Leserinnen und Leser,

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

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

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

Ihre Redaktion des GMP-Verlags

Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung) 3

Inhaltsverzeichnis 6

Abbildungsverzeichnis 7

1 Vorwort 10

2. Inspektion der Prozessvalidierung 12
2.1 Einführung 12
2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung 23
2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung 48
2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 56
2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 64
2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle 144

3 Formular 071229_F01_01 Begriffsdefinitionen und Abkürzungen 192

Stichwortverzeichnis 221

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

Aide-Mémoire 07122901: Inspection of Process Validation

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

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

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort 10

2 Inspektion der Prozessvalidierung 12
2.1 Einführung 12
2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung 23
2.2.1 Übersicht 23
2.2.2 Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung 36
2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung 48
2.3.1 Übersicht 48
2.3.2 Traditionelle Validierung 50
2.3.3 Kontinuierliche Prozessverifikation 52
2.3.4 Hybridansatz 56
2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 56
2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 64
2.5.1 Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung 66
2.5.2 Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung 68
2.5.3 Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan 72
2.5.4 Anwendungsbereich der Prozessvalidierung 74
2.5.5 Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung 76
2.5.6 Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung 79
2.5.7 Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung 82
2.5.8 Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfanges 85
2.5.9 Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen 105

2.5.10 Durchführung von Prozessvalidierungen 125
2.5.11 Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung 126
2.5.12 Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen 130
2.5.13 Fortgesetzte Prozessverifikation (‚ongoing process verification') 134
2.5.14 Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers.....141
2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle 144
2.6.1 ‚Design Space' 147
2.6.2 Prozessanalytische Technologie (PAT).....152
2.6.3 Statistische Prozesslenkung (SPC) 156
2.6.4 ‚Realtime Release Testing' (RTRT) 181

3 Formulare.....192

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: → Lebenszyklus von Prozessen 19

Abbildung 2: Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung 23

Abbildung 3: kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute..... 27

Abbildung 4: kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht) 30

Abbildung 5: → ‚Design Space' einer Sprühgranulation 150

Abbildung 6: Mittelwert-Regelkarte 159

Abbildung 7: Trend 177

Abbildung 8: Pattern 178

Abbildung 9: Run 178

1 Preface

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

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

- AIM 071211 Qualification and Validation – Basic Principles

1 Vorwort

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

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

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen

- AIM 071218 Inspection of Quality Risk Management Systems

- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

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

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

- The manufacturing of **investigational medicinal products**, so far as they do not exceed the special regulations for this segment of medicinal products. For further requirements regarding investigational medicinal products, consult AiM 071209.

- für die Herstellung von **klinischen Prüfpräparaten**, soweit sie nicht über die speziellen Regelungen für diese Präparategruppe hinausreichen. Für weitere Anforderungen für klinische Prüfpräparate wird auf das AiM 071209 verwiesen.

- For **active substance manufacturing** for cases which are not covered by the rules presented in Part II of the EU GMP Guidelines.

- für die **Wirkstoffherstellung**, soweit sie nicht über die Vorgaben des Teil II des EU GMP-Leitfadens hinausreichen.

Many of the technical terms used in this Aide-Mémoire are defined in a glossary (071229_F01[1]). The terms used in this document which are defined in the glossary are indicated with an arrow preceding the term (‚➜').

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

Viele in diesem Aide-Mémoire verwendete Fachbegriffe sind in einem Glossar erläutert (071229_F01[2]). Die im Text verwendeten Begriffe, für die es im Glossar eine Erläuterung gibt, sind mit einem vorgestellten Pfeilzeichen (‚➜') kenntlich gemacht.

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

2. Inspection of Process Validation

2.1 Introduction

With the revision of the submission guideline of the EMA regarding ➜ *process validation*[3] and the revision of Annex 15 to the EU GMP Guidelines[4] in 2015, the topic of ➜ *process validation* was put on new regulatory footing in the EU.

2. Inspektion der Prozessvalidierung

2.1 Einführung

Mit der Revision 2014 der Zulassungsrichtlinie der EMA zur ➜ *Prozessvalidierung*[5] und der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden[6] wurde die ➜ *Prozessvalidierung* in der EU auf eine neue regulatorische Grundlage gestellt.

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

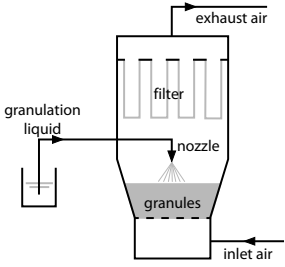
Ein ➜ *‚Design Space'* (DS) ist eine mehrdimensionale Kombination solcher Parameter (Prozessparameter u./o. Eigenschaften von eingesetzten Materialien), für die im Rahmen der Entwicklung gezeigt wurde, dass die Spezifikationsgrenzen der ➜ *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels eingehalten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

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

Ein **Beispiel** mag dies verdeutlichen:

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

Für eine Sprühgranulation im Wirbelschichtgerät (s. Abbildung 5) wurde im Rahmen der Entwicklung festgestellt, dass ein geeignetes Granulat resultiert, wenn die drei Parameter Zulufttemperatur, Sprührate und Zerstäubungsdruck sich beliebig kombiniert im nachfolgend angegebenen Bereich bewegen (s. Abbildung 6)



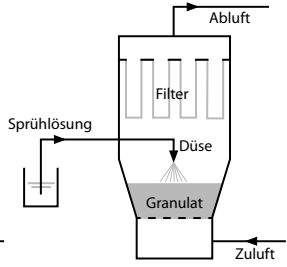


Figure 5

Inlet air temperature Ti: 38–42 °C
Spray rate Ms: 50–80 g/min
Atomizing air pressure Pa: 3.0–6.0 bar

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

Abbildung 5

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

Der ➜ ‚*Design Space*' lässt sich dreidimensional grafisch darstellen:

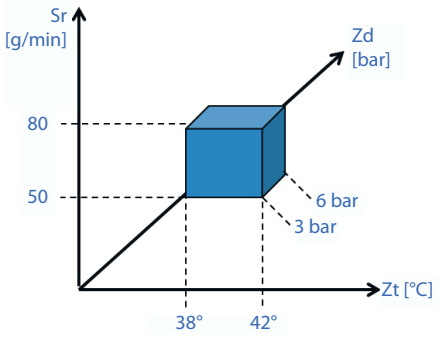


Abbildung 6 *Beispiel für einen ➜ ‚Design Space' einer Sprühgranulation*

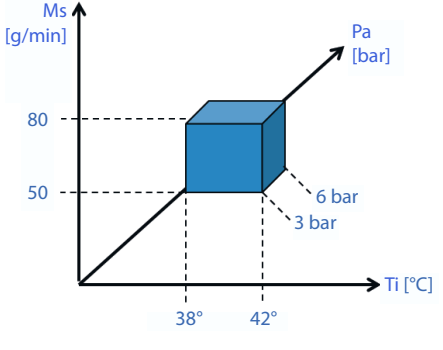


Figure 6 *Example of a ➜ design space for a spray granulation process*

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

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

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

Die korrespondierenden GMP-Anforderungen an die RTRT sind im Anhang 17 des EU GMP-Leitfadens zusammengefasst. Der Anhang 17 befindet sich zur Zeit der Erstellung dieses Dokumentes in Revision[116].

---

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

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

3. EMA 'Guideline on process validation for finished products – Information and data to be provided in regulatory submissions'; EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 27 February 2014

4. here especially the principles for validation and Section 5: ➜ process validation

5. EMA ‚Guideline on process validation for finished products – Information and data to be provided in regulatory submissions'; EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 27 February 2014

Stichwortverzeichnis

A
AiM 07122901 (ZLG)
- Begriffsdefinitionen 192
- Prozessvalidierung 3

D
Design Space 147

E
Entwicklungsansatz, erweiterter
- Prozessvalidierung 41
Entwicklungsansatz, minimaler
- Prozessvalidierung 39

H
Hybridansatz
- Prozessvalidierung 56

K
klinisches Prüfpräparat
- Prozessvalidierung 11

L
Labormaßstab 31

M
Monitoringprogramm
- Prozessvalidierung 136

P
PAT
- siehe Technologie, prozessanalytische 152
Pilotcharge 33
Prozessänderung
- Prozessvalidierung 141
Prozessfähigkeit 170
Prozesslenkung, statistische (SPC) 156
Prozessparameter, kritischer (CPP) 29
Prozessvalidierung
- AiM 07122901 (ZLG) 3
- Durchführung 125
- Entwicklungsansatz, erweiterter 41
- Entwicklungsansatz, minimaler 39
- GMP-Anforderung 64
- Herangehensweise 21
- Hybridansatz 56
- klinisches Prüfpräparat 11
- Monitoringprogramm 136
- Prozessänderung 141
- Prozessentwicklung 23
- Prozessverifikation, kontinuierliche 52
- Quality by Design 37
- Real Time Release Testing 181
- retrospektiv 105

- Technologie, prozessanalytische (PAT) 152
- Validierung, traditionelle 50
- Validierungsmasterplan 72

Prozessverifikation, fortgesetzte 134
Prozessverifikation, kontinuierliche
- Prozessvalidierung 52

Q

Qualitätsattribut, kritisches 25, 148
Quality by Design
- Prozessvalidierung 37

Quality Target Product Profile (QTPP) 25

R

Real Time Release Testing (RTRT) 181

S

Scale-up 32

T

Technologie, prozessanalytische (PAT) 152
Technologietransfer
- Prozessvalidierung 141

V

Validierung, traditionelle
- Prozessvalidierung 50

Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Die Validierung von Prozessen ist eine elementare Forderung in der pharmazeutischen Industrie. Dieses Aide-Mémoire der ZLG ist ein strukturierter Wegweiser für die Planung und Durchführung der Prozessvalidierung. Neue Konzepte für eine moderne Prozessvalidierung werden vorgestellt und bekannte Fakten zusammengefasst.

Sie erhalten konkrete Antworten auf häufig gestellte Fragen wie zum Beispiel:

- Was soll die Validierungsdokumentation beinhalten?
- Wie setzt man die fortgesetzte Prozessverifikation um?
- Welche Rolle spielt das Risikomanagement?
- Worauf wird bei einer Inspektion besonders geachtet?

Aufgrund seiner Bedeutung für die pharmazeutische Industrie, wurde das richtungsweisende Dokument vom GMP-Verlag ins Englische übersetzt. Mit diesem Band erhalten Sie eine zweisprachige Gegenüberstellung, die auch im internationalen Kontext bestens einsetzbar ist.

13 Kleiner GMP-Berater

Maas & Peither
GMP VERLAG

Maas & Peither AG
GMP-Verlag

Telefon +49 7622 66686-70
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

ISBN: 978-3-95807-116-2