GMP VERLAG Peither

GMP-Regularien

Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

- ZLG Aide-Mémoire 07122901
  (inkl. englischer Fachübersetzung)

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 1

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

Inhaltsverzeichnis 6

Abbildungsverzeichnis 6

1 Vorwort 7

2. Inspektion der Prozessvalidierung 8
2.1 Einführung 8
2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung 11
2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung 21
2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 24
2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 27
2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle 54

3 Formular 071229_F01_01
Begriffsdefinitionen und Abkürzungen 74

Stichwortverzeichnis 84

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	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	07.09.2017
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser 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	

Contents

1 Preface 7

2 Inspection of Process Validations 8

2.1 Introduction 8

2.2 Process Development as the Basis for Process Validation 11

2.2.1 Overview 11

2.2.2 Two Different Development Approaches 17

2.3 Acceptable Process Validation Approaches 21

2.3.1 Overview 21

2.3.2 Traditional Validation 22

2.3.3 Continuous Process Verification 22

2.3.4 Hybrid Approach 24

2.4 Marketing Authorisation and GMP Requirements for Process Validation 24

2.5 GMP Requirements for Process Validation 27

2.5.1 Quality Handbook and Process Validation 27

2.5.2 Standard Operating Procedures for Process Validation 28

2.5.3 Process Validations as Part of the Validation Master Plan 29

2.5.4 Scope of Process Validations 30

2.5.5 Responsibility of Personnel for Process Validations 31

2.5.6 Organisational Procedure and Documentation of Process Validations 32

2.5.7 Prerequisites for Conducting Process Validations 33

2.5.8 Risk Assessments for Defining the Validation Scope 34

2.5.9 Approaches for and Planning of Initial Process Validations 41

2.5.10 Execution of Process Validations 48

2.5.11 Validation Report and Release of Processes for Routine Production 48

2.5.12 Release of Validation Batches for Marketing 50

2.5.13 Ongoing Process Verification 51

2.5.14 Validations Following Process Changes and Technology Transfers 53

2.6 Side note: QbD-Based Process Controls 54

2.6.1 Design Space 55

2.6.2 Process Analytical Technology (PAT) 57

2.6.3 Statistical Process Control (SPC) 59

2.6.4 Real Time Release Testing (RTRT) 59

3 Forms 74

Table of Figures

Figure 1: ➜ Lifecycle of processes 10

Figure 2: Process model for manufacture of a medicinal product 12

Figure 3: Critical vs non-critical quality attributes 13

Figure 4: Critical vs non-critical process parameters (simplified) 15

Figure 5: ➜ Design Space of a spray granulation 57

Figure 6: Average control chart 60

Figure 7: Trend 67

Figure 8: Pattern 67

Figure 9: Run 67

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort 7

2 Inspektion der Prozessvalidierung 8

2.1 Einführung 8

2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung 11

2.2.1 Übersicht 11

2.2.2 Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung 17

2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung 21

2.3.1 Übersicht 21

2.3.2 Traditionelle Validierung 22

2.3.3 Kontinuierliche Prozessverifikation 22

2.3.4 Hybridansatz 24

2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 24

2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 27

2.5.1 Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung 27

2.5.2 Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung 28

2.5.3 Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan 29

2.5.4 Anwendungsbereich der Prozessvalidierung 30

2.5.5 Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung 31

2.5.6 Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung 32

2.5.7 Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung 33

2.5.8 Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfanges 34

2.5.9 Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen 41

2.5.10 Durchführung von Prozessvalidierungen 48

2.5.11 Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung 48

2.5.12 Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen 50

2.5.13 Fortgesetzte Prozessverifikation (‚ongoing process verification') 51

2.5.14 Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers 53

2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle 54

2.6.1 ‚Design Space' 55

2.6.2 Prozessanalytische Technologie (PAT) 57

2.6.3 Statistische Prozesslenkung (SPC) 59

2.6.4 ‚Realtime Release Testing' (RTRT) 68

3 Formulare 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ➜ Lebenszyklus von Prozessen 10

Abbildung 2: Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung 12

Abbildung 3: kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute 13

Abbildung 4: kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht) 14

Abbildung 5: ➜ ‚Design Space' einer Sprühgranulation 56

Abbildung 6: Mittelwert-Regelkarte 60

Abbildung 7: Trend 67

Abbildung 8: Pattern 67

Abbildung 9: Run 67

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
- AIM 071218 Inspection of Quality Risk Management Systems

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

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

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

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 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

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

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

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.

The fundamental purpose of the ➜ *validation* of manufacturing processes, i.e. the documented evidence that the process, when operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes, is not affected by the revisions.

As part of the more in-depth observations during a GMP inspection it is advisable to be aware of why the documentation of this evidence is necessary:

- Essentially, it is founded upon the understanding that every (!) manufacturing process and as a consequence the quality of the product made by it is subject to unavoidable variations.
- Yet in most cases, it is still not possible, or in many cases necessary, to inspect every dosage unit during quality control of all of its quality attributes with non-destructive testing and be sure it meets all the tolerances given in the product specification.
- By the means of ➜ *process validation*, evidence is provided via the controls performed during batch manufacturing – most often on random samples[7] – that the ➜ *process performance* and the resulting product quality are consistently acceptable and that a ➜ *state of control* is reached.
- The purpose of ➜ *process validation* is to show that all critical quality attributes of the medicinal product and all critical process parameters are consistently met.[9]

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.

Der grundsätzliche Zweck der ➜ *Validierung* von Herstellprozessen – die dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt – ist dabei unverändert geblieben.

Für die weitere Betrachtung in einer GMP-Inspektion ist es zweckmäßig, sich bewusst zu machen, warum diese Beweisführung erforderlich ist:

- Im Wesentlichen ist sie darin begründet, dass einerseits jeder (!) Herstellungsprozess und damit auch die Qualität der durch ihn erzeugten Arzneimittel gewissen unvermeidlichen Schwankungen unterliegt.
- Andererseits ist es weiterhin meist nicht möglich und vielfach auch nicht erforderlich, im Rahmen der Qualitätskontrolle jede einzelne hergestellte Dosis zerstörungsfrei auf alle ihre Qualitätsmerkmale hin zu überprüfen, ob die gemäß Produktspezifikation zulässigen Toleranzen eingehalten werden.
- Mit der ➜ *Prozessvalidierung* wird der Nachweis erbracht, dass die im Zuge einer Chargenherstellung durchgeführten – in der Regel stichprobenartigen – Kontrollen[8] Gewissheit darüber geben, dass die ➜ *Prozessleistung* und die erzeugte Produktqualität durchweg akzeptabel sind und ein ‚Zustand der Beherrschung' (➜ *‚state of control'*) des Prozesses erreichbar ist.
- Es ist im Rahmen der ➜ *Prozessvalidierung* zu zeigen, dass alle als kritisch angesehenen Qualitätsattribute des Arzneimittels und alle kritischen Parameter des Herstellprozesses beständig eingehalten werden.[10]

The new marketing authorisation and GMP requirements for ➜ *process validation* essentially entail the following **changes**:

1. Significance is given to the practical experience showing that the ability to validate a manufacturing process is determined in large part on the quality of the so-called ➜ *process design* and the ➜ *control strategy* for trending routine production.
   Both in the applicable marketing authorisation regulations and the EU GMP Annex 15 it is defined that ➜ *process validation* begins with the robust **development** of the medicinal product [itself not covered by the GMP regulations] and the processes utilized for its production and testing.
   (see further details in Section 2.2)

2. ➜ *Process validation* is no longer considered a singular event performed before the start of a new or modified manufacturing process, but rather a *continual* task to be performed throughout the entire
   ➜ *lifecycle* of the process.
   Consistent with this, the concept of the periodic re-validation[11] of the process has been replaced by the so-called (➜ *'ongoing process verification'*, OPV).
   The aim of OPV – the evidence that the manufacturing process is maintained in a ➜ *state of control* over its complete ➜ *lifecycle*[12]– requires that statistical tools be used to support the conclusions regarding control of the process and product quality with the established manufacturing process, where applicable.[13]
   (see further details regarding OPV in Section 2.5.13)

With the innovation according to point 1 and 2 the so called ➜ *lifecycle model* of ➜ *validation* is also extended to ➜ *process validation*.

In contrast to the interpretation in the USA[17], in the EU no sharp boundary is drawn between the phases of ➜ *validation* (e.g.: Phase I = development of the ➜ *process design*; Phase II = initial ➜ *process validation*; Phase III = continued process verification; decommissioning of the process).

Die neuen Zulassungs- und GMP-Anforderungen an die ➜ *Prozessvalidierung* bringen im Wesentlichen folgende **Änderungen** mit sich:

1. Es wird der Erfahrung Rechnung getragen, dass die Validierbarkeit eines Herstellprozesses wesentlich durch die Güte des sogenannten ➜ *Prozessdesigns* und der den Routineprozess begleitenden ➜ *Kontrollstrategie* bestimmt wird.
   Sowohl in den einschlägigen Zulassungsrichtlinien als auch im EU GMP Anhang 15 wird festgehalten, dass die ➜ *Prozessvalidierung* bereits mit der [selbst nicht den GMP-Regularien unterliegenden] **Entwicklung** des Arzneimittels und des Verfahrens zu seiner Herstellung und Prüfung beginnt.
   (weitere Details siehe Abschnitt 2.2)

2. ➜ *Prozessvalidierung* wird auch sonst nicht mehr als einmaliger Vorgang vor Aufnahme eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses, sondern als *fortwährende* Aufgabe verstanden, die während des gesamten ➜ *Lebenszyklus* des Prozesses wahrzunehmen ist.
   Entsprechend ist anstelle der periodischen Revalidierung[14] des Prozesses eine sog. ‚fortgesetzte Prozessverifikation' (➜ *‚ongoing process verification'*, OPV) getreten.
   Das Ziel der OPV – der Nachweis, dass sich der Herstellungsprozess über den gesamten ➜ *Lebenszyklus* im Zustand der Beherrschung (➜ *‚State of control'*) befindet[15] – bedingt, dass statistische Werkzeuge zur Untermauerung von Schlussfolgerungen zur Prozess- und Qualitätsfähigkeit des Herstellverfahrens genutzt werden sollten, wo dies angebracht ist.[16]
   (weitere Details zur OPV siehe Abschnitt 2.5.13)

Mit den Neuerungen nach 1. und 2. wird das sog. ➜ *Lebenszyklusmodell* der ➜ *Validierung* auch auf die ➜ *Prozessvalidierung* ausgedehnt.

Anders als in den USA[18] wird in der EU keine scharfe Abgrenzung der Phasen einer ➜ *Validierung* (etwa: Phase I = Entwicklung des ➜ *Prozessdesigns*; Phase II = initiale ➜ *Prozessvalidierung*; Phase III = fortgesetzte Prozessverifikation; Stilllegung des Prozesses) vorgenommen.

As a result, the term ➜ *process validation* stands for both the overarching entirety of all validation activities during the ➜ *lifecycle* but also in the traditional sense for the testing of the process done at commercial scale in the phase immediately before the introduction of commercial production of a new or modified manufacturing process and the subsequent 'release' of the process for commercial production.

In der Folge kann der Begriff ➜ *‚Prozessvalidierung'* sowohl übergeordnet zur Bezeichnung der Gesamtheit aller Validierungsaktivitäten während des ➜ *Lebenszyklus* als auch im hergebrachten Sinne für die Phase verwendet werden, in der unmittelbar vor Einführung eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses Überprüfungen im Produktionsmaßstab erfolgen und daraufhin der Prozess für die kommerzielle Nutzung ‚freigegeben' wird.

The ➜ *lifecycle* of a manufacturing process can be displayed as follows:

Der ➜ *Lebenszyklus* von Herstellungsprozessen kann wie folgt dargestellt werden:

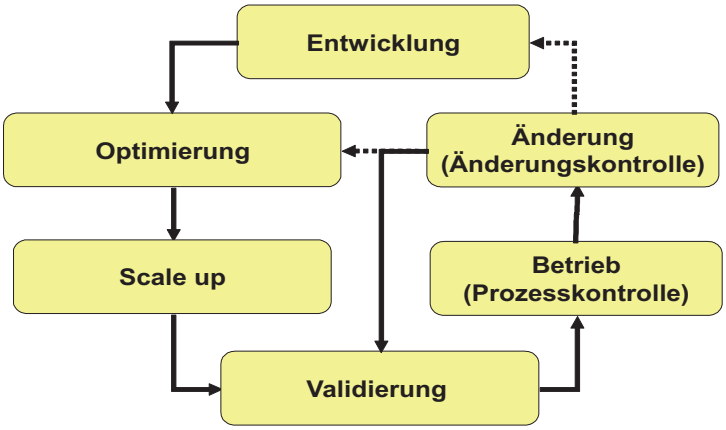

Abbildung 1 ➜ *Lebenszyklus von Prozessen*

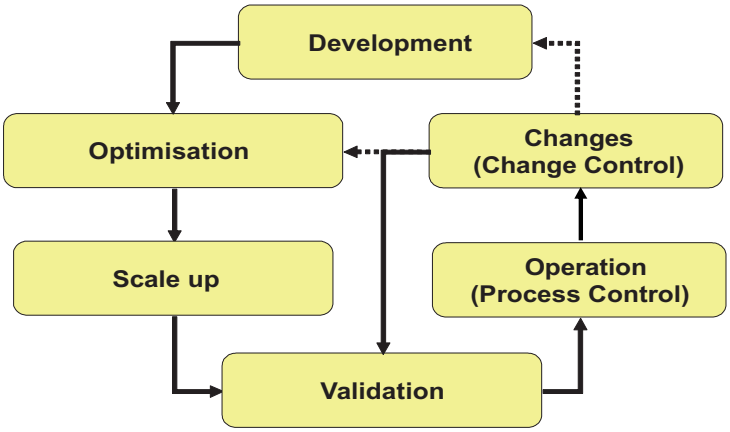

Figure 1 ➜ *Lifecycle of processes*

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

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).

Ein **Beispiel** mag dies verdeutlichen:

Für eine Sprühgranulation im Wirbelschichtgerät (s. Abbildung 10) 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)

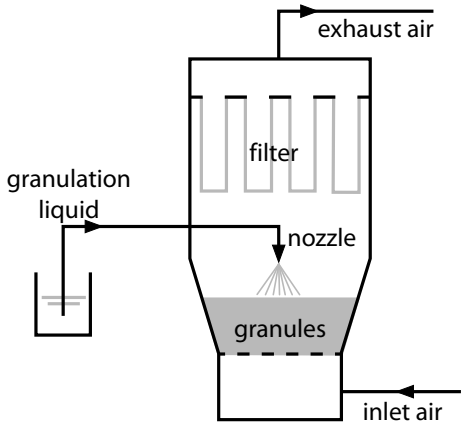

Figure 5

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:

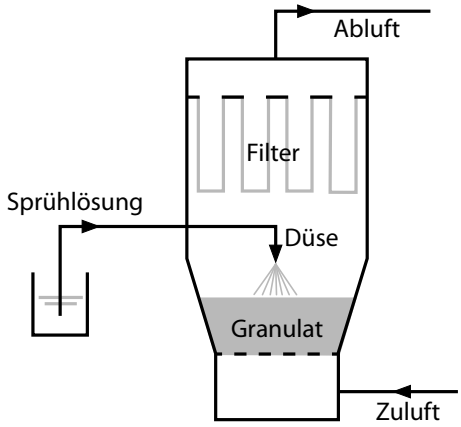

Abbildung 5

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:

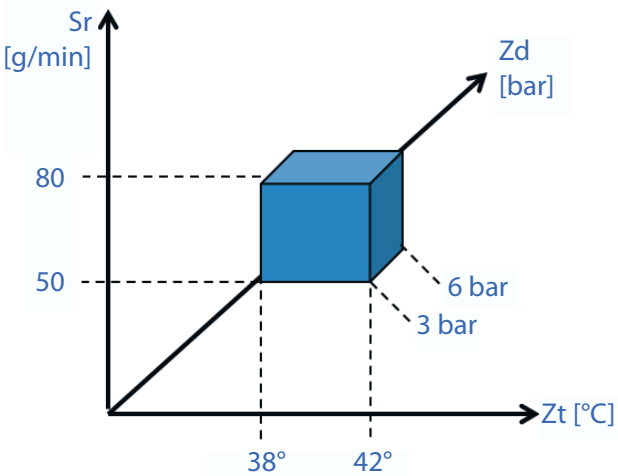

Abbildung 6 Beispiel für einen ➜ ‚Design Space' einer Sprühgranulation

3 Form 071229_F01_01[1] Glossary of Terms and Abbreviations

3 Formular 071229_F01_01[2] Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

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.

Key Words	Annex to AiM on Process Validation	
Reference Quality Document	AiM 071229 "Inspection of the Validation of Manufacturing Processes (Process Validation)"	
Cross-References	Preface of AiMs 071229	
Professional Review	Bernd Bödecker	12 Jul. 2017
Formal Review	Dr. Katrin Reder-Christ	26 Sep. 2017
Mandatory form	☐ Yes ☒ No	
Valid in QS System from		26 Sep. 2017
Effective on		

Schlüsselwörter	Ergänzung AiM zur Prozessvalidierung	
zugrunde liegendes Qualitätsdokument	AiM 071229 „Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)"	
Querverweise, Bezug	Vorwort des AiMs 071229	
fachlich geprüft	Bernd Bödecker	12.07.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.09.2017
Pflichtformular	☐ Ja ☒ Nein	
im QS-System gültig ab		26.09.2017
in Kraft gesetzt		

Hinweis: Die Sortierung erfolgte anhand der deutschen Begriffe. Auf die englische Bezeichnung wurde zurückgegriffen, wenn es keine gebräuchliche deutsche Übersetzung gibt.

Acceptance criteria
Predetermined requirements which must be fulfilled in order to successfully conclude a ➜ *validation*.

Akzeptanzkriterium
Vorab festgelegte Anforderung, die erfüllt sein muss, damit eine ➜ *Validierung* erfolgreich abgeschlossen werden kann.

Concurrent validation
A validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the ➜ *validation protocol* is executed concurrently with the commercialisation of the validation batches. *(EU GMP Annex 15, Glossary)*[1]

begleitende Validierung (‚concurrent validation')
Unter außergewöhnlichen Umständen durchgeführte und auf der Basis eines deutlichen Patientennutzens begründete Validierung, bei der der ➜ *Validierungsmasterplan* gleichzeitig mit der Vermarktung der Validierungschargen ausgeführt wird. *(EU GMP Anhang 15, Glossar)*

Bracketing
A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that the ➜ *validation* of any intermediate levels is represented by the ➜ *validation* of the extremes. *(EU GMP Annex 15, Glossary)*

‚Bracketing'
Wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz in der Weise, dass nur Chargen an den Extremwerten bestimmter vordefinierter und begründeter Parameter, z. B. Stärke, Chargengröße und/oder Packungsgröße, getestet werden. Das Design unterstellt, dass die ➜ *Validierung* jedweder Zwischenniveaus durch die ➜ *Validierung* der Extremwerte repräsentiert wird. *(EU GMP Anhang 15, Glossar)*

Continuous process verification (CPV)[2]
An alternative approach to ➜ *process validation*, whereby the performance of the manufacturing process is continuously monitored and evaluated. *(EU GMP Annex 15, Glossary)*

‚Continuous process verification' (CPV; kontinuierliche Prozessverifikation)[3]
Eine alternative Herangehensweise an die ➜ *Prozessvalidierung*, bei der die Leistung des Herstellungsprozesses kontinuierlich überwacht und bewertet wird. *(EU GMP Anhang 15, Glossar)*

Design space
The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g. material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. *(ICH Q8(R2) Glossary)*

‚Design Space'
Multidimensionale Kombination und Wechselwirkung von Eingangsvariablen (z. B. Materialeigenschaften) und Prozessparametern, welche nachweislich die Qualität sicherstellen. Das Arbeiten innerhalb des ‚Design Space' wird nicht als Änderung angesehen. Ein Verlassen des ‚Design Space' wird als Änderung angesehen und löst normalerweise einen ‚Post-Approval-Change'-Prozess (Verfahren zur Beurteilung von Änderungen nach erteilter Zulassung) bei den Zulassungsbehörden aus. Ein ‚Design Space' wird vom Antragsteller vorgeschlagen und unterliegt der Beurteilung und Genehmigung durch die Zulassungsbehörden.
(ICH Q8(R2) Glossar)

Action limit
Maximum or minimum value represented on a ➜ *quality control chart*. When a control limit is exceeded by the characteristic variable, an action must be taken to control the process. *(DIN 55350 Part 33)*

Eingriffsgrenze (‚action limit')
Höchstwert oder Mindestwert einer ➜ *Qualitätsregelkarte*, bei dessen Überschreitung bzw. Unterschreitung durch den Kennwert ein Eingriff erfolgen muss. *(DIN 55350 Teil 33)*

Continuous manufacturing
A manufacturing process in which the materials are charged and discharged simultaneously and continuously (in contrast with batch-wise production in which the raw materials are added at the start of the process and the products are removed at the end of the process).[4]

In addition to a number of other advantages, this manufacturing method is appropriate for the application of the ➜ *continuous process verification* approach.

Kontinuierliche Herstellung
Ein Herstellungsverfahren, bei dem die Materialien dem Herstellungsprozess simultan zu- und wieder abgeführt werden (im Gegensatz zur Chargenproduktion, bei der die Ausgangsmaterialien beim Prozessstart zu- und bei Prozessende wieder abgeführt werden).[5]

Neben einer Reihe anderer Vorteile eignet sich diese Herstellungsweise für die Anwendung der kontinuierlichen Prozessverifikation (➜ *‚continuous process verification'*).

Control strategy (CS)
A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures ➜ *process performance* and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications and the associated methods and frequency of monitoring and control. *(ICH Q8(R2) Glossary)*

Kontrollstrategie (‚control strategy', CS)
Eine geplante Folge von Kontrollen abgeleitet vom aktuellen Produkt- und Prozessverständnis, um die ➜ *Prozessleistung* und die Produktqualität sicherzustellen. Die Kontrollen können Parameter und Attribute umfassen, die sich auf die Wirkstoffe, Ausgangsstoffe und Komponenten, Betriebsbedingungen für Räume und Ausrüstungen, IPC, Fertigproduktspezifikationen und damit verbundene Methoden und Intervalle für Monitoring und Lenkung beziehen.
(ICH Q8(R2) Glossar)

Critical material attribute (CMA)
Properties of a raw material or intermediate which may vary and thus influence the medicinal product's ➜ *critical quality attributes* and thus must be monitored or controlled to ensure that the process delivers the desired quality.[6]

Kritische Materialeigenschaft (‚critical material attribute', CMA)
Eigenschaft eines Ausgangsmaterials oder Zwischenproduktes, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein ➜ *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der der Prozess die gewünschte Qualität liefert.[7]

Critical process parameter (CPP)
A process parameter whose variability has an impact on a ➜ *critical quality attribute* and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. *(ICH Q8(R2) Glossary)*

Kritischer Prozessparameter (‚critical process parameter', CPP)
Parameter eines Prozesses, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein ➜ *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der der Prozess die gewünschte Qualität liefert.
(ICH Q8(R2) Glossar)

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: 978-3-95807-151-3

1. Auflage 2019

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

© Copyright 2020 – 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
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

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

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Redaktion: Nadja Schaubhut, 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

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