

# GMP-Regelwerke zu Qualifizierung und Validierung

- EU-GMP-Leitfaden Anhang 15
- WHO: Validierung  
nicht steriler Prozesse  
(TRS, Nr. 992 (2015), Annex 3)
- ZLG Aide-Mémoire 07121107

englisch / deutsch

GMP-Regularien



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: 978-3-95807-250-3

8. aktualisierte Auflage 2020

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

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](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, Thomas Peither  
Aufsichtsrat: Horst Geiger (Vorsitz)

Herausgeber: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG  
Redaktion: Nadja Schaubhut, Sabine Rabus, GMP-Verlag Peither AG  
Übersetzung: B. Rischbieter, Saarbrücken; G. Morgan, Darmstadt  
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG  
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen  
Druck: Uehlin Druck und Medienhaus, Schopfheim

# **GMP-Regelwerke zu Qualifizierung und Validierung**

EU-GMP-Leitfaden

**Anhang 15:**

**Qualifizierung und Validierung**

Original mit deutscher Übersetzung

WHO

**Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis: Validierung,**

**Anhang 7: Validierung nicht steriler Prozesse**

**(Technical Report Series, Nr. 992 (2015), Annex 3)**

Original mit deutscher Übersetzung

Deutscher Inspektionsleitfaden

**Aide-Mémoire 07121107:**

**Qualifizierung und Validierung –  
allgemeine Grundlagen**



# Inhaltsverzeichnis

## EU-GMP-Leitfaden

### Anhang 15:

## Qualifizierung und Validierung **4**

### Grundsätze **7**

### Allgemeine Hinweise **9**

1. Organisation und Planung der Qualifizierung und Validierung 10
2. Dokumentation, einschließlich VMP 14
3. Qualifizierungsschritte für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme 19
4. Requalifizierung 26
5. Prozessvalidierung 27
6. Transportverifizierung 45
7. Verpackungsvalidierung 47
8. Qualifizierung der Betriebsmittel 48
9. Validierung der Prüfmethode 49
10. Reinigungsvalidierung 51
11. Änderungskontrolle 58
12. Glossar 61

## **WHO**

<b>Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis: Validierung, Anhang 7: Validierung nicht steriler Prozesse (Technical Report Series, Nr. 992 (2015), Annex 3)</b>	<b>74</b>
---	-----------

<b>Hintergrund</b>	<b>75</b>
--------------------	-----------

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>77</b>
---------------------------	-----------

<b>1. Hintergrund und Geltungsbereich</b>	<b>78</b>
---	-----------

<b>2. Glossar</b>	<b>81</b>
-------------------	-----------

<b>3. Einleitung</b>	<b>91</b>
----------------------	-----------

<b>4. Prozessdesign</b>	<b>99</b>
-------------------------	-----------

<b>5. Prozessqualifizierung</b>	<b>103</b>
---------------------------------	------------

<b>6. Fortlaufende Prozessverifizierung</b>	<b>112</b>
---	------------

<b>7. Änderungsmanagement</b>	<b>116</b>
-------------------------------	------------

<b>Literaturhinweise</b>	<b>119</b>
--------------------------	------------

<b>Weiterführende Literatur</b>	<b>121</b>
---------------------------------	------------

<b>Aide-Mémoire 07121107: Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen</b>	<b>125</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>127</b>
<b>1. Zweck</b>	<b>129</b>
<b>2. Grundprinzipien der Qualifizierung/Validierung</b>	<b>131</b>
2.1 Verantwortlichkeiten	131
2.2 Risikobeurteilung	135
2.3 Dokumentation	136
<b>3. Inspektion der Qualifizierung von Räumen und Anlagen</b>	<b>141</b>
3.1 Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen	142
3.2 Anforderungen an die Qualifizierung von Geräten/ Anlagen	147
3.3 Qualifizierung einfacher oder baugleicher Geräte	153
3.4 Requalifizierung	154
<b>4. Inspektion von Änderungsmanagementsystemen (Change Control)</b>	<b>154</b>
<b>5. Anlagen und Formulare</b>	<b>159</b>
071211_F01_01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“	159
<b>6. Änderungsgrund</b>	<b>171</b>
<b>Stichwortverzeichnis</b>	<b>172</b>

# **EU-GMP-Leitfaden**

## **Anhang 15: Qualifizierung und Validierung**

### **Annex 15: Qualification and Validation**

Brüssel, 30. März 2015

Ref. Ares(2015)1380025 – 30/03/2015

European Commission  
Directorate-General for Health and Food Safety

Medicinal Products – Quality, Safety and Efficacy

EudraLex  
Volume 4  
EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission européenne/  
Europese Commissie  
1049 Bruxelles/Brussel  
BELGIQUE/BELGIË  
Tel. +32 22991111

**Legal basis for publishing the detailed guidelines:**

Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

**Status of the document:**

Revision

**Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses Leitfadens:**

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

**Status des Dokuments:**

Revision



**Reasons for changes:**

Since Annex 15 was published in 2001 the manufacturing and regulatory environment has changed significantly and an update is required to this Annex to reflect this changed environment. This revision to Annex 15 takes into account changes to other sections of the EudraLex, Volume 4, Part I, relationship to Part II, Annex 11, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP guidance on process validation, and changes in manufacturing technology.

**Deadline for coming into operation:**

1 October 2015

**Grund der Änderungen:**

Seit der Veröffentlichung von Anhang 15 im Jahr 2001 haben sich das Herstellungsumfeld sowie die regulatorischen Bedingungen maßgeblich verändert. Eine Überarbeitung des Anhangs ist erforderlich, um diesen veränderten Bedingungen gerecht zu werden. Die vorliegende Überarbeitung von Anhang 15 berücksichtigt Änderungen in anderen Abschnitten von EudraLex, Band 4, Teil I, den Bezug zu Teil II, Anhang 11, ICH Q8, Q9, Q10 und Q11, Leitlinien der QWP zur Prozessvalidierung sowie Änderungen in der Herstellungstechnologie.

**Termin des Inkrafttretens:**

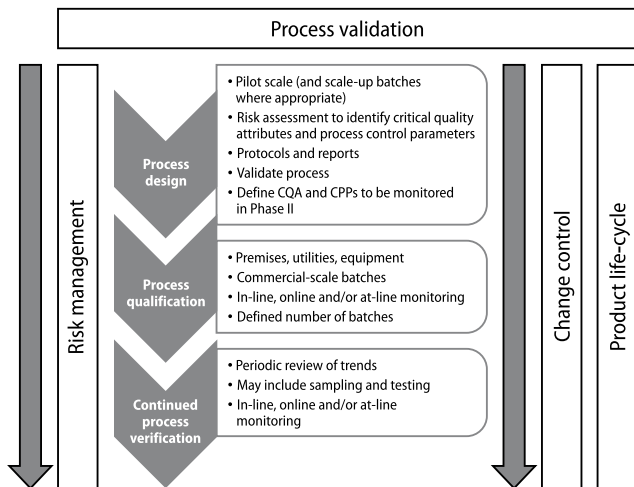
1. Oktober 2015

## Principle

This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to EudraLex, Volume 4, Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed.

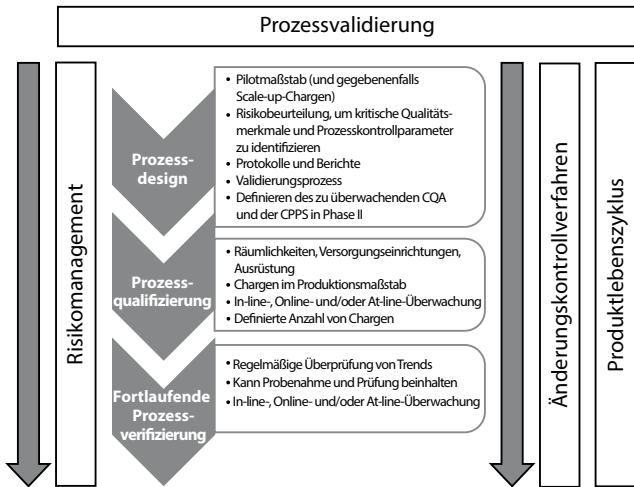
## Grundsätze

Dieser Anhang beschreibt die Grundsätze der Qualifizierung und Validierung, die auf Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel und Prozesse anzuwenden sind, die in der Herstellung von Arzneimitteln Anwendung finden. Er kann ferner als zusätzliche optionale Leitlinie für Wirkstoffe herangezogen werden, ohne dass dadurch zusätzliche Anforderungen zu EudraLex, Band 4, Teil II entstehen. Die GMP-Bestimmungen besagen, dass Hersteller kritische Aspekte ihrer spezifischen Arbeitsabläufe durch Qualifizierung und Validierung über den gesamten Lebenszyklus des Produkts und Prozesses kontrollieren müssen. Alle geplanten Änderungen an Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmitteln und Prozessen, die die Produktqualität beeinflussen können, sollten formell dokumentiert und die Auswirkungen auf den Validierungsstatus oder die Kontrollstrategie untersucht werden.



CQA, critical quality attribute; CPPs, critical process parameters.

*Figure 1 Phases of process validation*



CQA (critical quality attribute), kritisches Qualitätsmerkmal; CPPS (critical process parameters), kritische Prozessparameter.

Abbildung 2 Phasen der Prozessvalidierung

### **Kritisches Qualitätsattribut (,critical quality attribute', CQA)**

Eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft oder Ausprägung, die innerhalb genehmigter Grenzen, eines genehmigten Bereiches oder genehmigter Verteilung sein muss, um die gewünschte Produktqualität sicherzustellen.<sup>12</sup>

### **Lebenszyklus (,Lifecycle')**

Alle Phasen im Leben eines Produktes, einer Anlage oder von Einrichtungen vom Anfang der Entwicklung oder dem Beginn der Nutzung bis zum Ende der Nutzung.<sup>13</sup>

### **,Ongoing process verification' (OPV; fortgesetzte Prozessverifikation)**

Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess während der kommerziellen Herstellung im Zustand der Beherrschung (*state of control*) bleibt.<sup>14</sup>

### **Prospektive Validierung**

Eine vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von für den Verkauf bestimmten Produkten durchgeführte *Validierung*.<sup>15</sup>

### **,Proven Acceptable Range' (PAR)**

Ein definierter Bereich eines Prozessparameters, der, wenn innerhalb dieses Bereiches gearbeitet wird und alle anderen Parameter konstant gehalten werden, zu einem Produkt führt, das die maßgeblichen Qualitätskriterien erfüllt.<sup>16</sup>

---

11. ICH Q8(R2) Glossar

12. ICH Q8(R2) Glossar

13. EU GMP Anhang 15 Glossar

14. EU GMP Anhang 15 Glossar

15. EU GMP Anhang 15 Glossar

16. ICH Q8(R2) Glossar

### **Prozessanalytische Technologie (,Process Analytical Technology', PAT)**

Ein System zur Gestaltung, Analyse und Lenkung von Produktionsprozessen durch zeitnahe Messungen (während der Herstellung) von *kritischen Qualitätseigenschaften* und Leistungsmerkmalen von Rohstoffen, In-Prozess-Materialien und Prozessen, mit dem Ziel, die Qualität des Fertigproduktes sicherzustellen.<sup>17</sup>

### **Prozessdesign (,process design')**

Die Tätigkeit der Festlegung des kommerziellen Herstellungsprozesses und der Strategie für die Prozesskontrolle, die sich in geplanten Vorlagedokumenten für Herstellungs- und Prüfprotokollen widerspiegeln.<sup>18</sup>

### **Prozessfähigkeit (,process capability')**

*Vorbemerkung: Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessfähigkeit sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details<sup>19</sup> einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.*

Die Prozessfähigkeit ist ein Schätzwert für die Werteverteilung eines Merkmals, eines Prozesses, der als beherrschter Prozess (*state of control*) dargelegt wurde; die Werteverteilung beschreibt die Eignung eines Prozesses, ein Merkmal (eines Pro-

---

17. ICH Q8(R2) Glossar

18. US FDA Guidance for Industry ,Process Validation: General Principles and Practices', January 2011

19. z. B. die Berechnung von Kennzahlen in Abhängigkeit von der statistischen Verteilung (Normalverteilung, nichtnormale Verteilungen) des betrachteten Merkmals

## GMP-Regelwerke zu Qualifizierung und Validierung

Dieses Handbuch enthält in kompakter Form alles, was Sie über die Anforderungen an die Qualifizierung und Validierung wissen sollten. Nach GMP müssen Geräte und Anlagen qualifiziert und Prozesse validiert werden. Der Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens führt diese Anforderung weiter aus und rückt einen risikobasierten Validierungsansatz in den Fokus.

Gleiches gilt für die international anerkannte Leitlinie der WHO zur nicht sterilen Prozessvalidierung. Sie beschreibt ebenfalls das Prinzip einer Verknüpfung der Prozessvalidierung mit den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements (QRM) und dem Einsatz von Quality-by-Design (QbD).

Das deutsche Aide-Mémoire der ZLG zur Inspektion von Qualifizierung und Validierung ergänzt die beiden Dokumente in idealer Weise. Es dient als gut strukturierter Wegweiser für die Planung und Durchführung der Prozessvalidierung und beantwortet wichtige Fragen rund um die Prozessentwicklung.

## GMP-Regularien



GMP-Verlag Peither AG

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

ISBN: 978-3-95807-250-3