




<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 1 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Qualifizierung; Validierung	
<b>Querverweise</b>	Entfällt	
<b>erstellt</b>	EFG 10	01.12.2009
		Datum / Unterschrift
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Petra Rempe	02.12.2009
<b>formell geprüft</b>	Dr. Maren Steinhoff	12.01.2010
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich  Dr. Klaus Kreuzsner, Vorsitzender AG AATB	 14.04.2010
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Christine Höfer, Vorsitzender AG TAM	 03.05.2010
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Thomas Fröhlich, Vorsitzender AG TT	
<b>genehmigt</b>		
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	


<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 2 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. VORWORT .....</b>	<b>5</b>
<b>2. DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>7</b>
2.1. BEGRIFFE .....	7
2.2. STATISTISCHE KENNGRÖßEN .....	12
2.3. ANALYTISCHE KENNGRÖßEN.....	13
<b>3. GRUNDPRINZIPIEN DER QUALIFIZIERUNG / VALIDIERUNG .....</b>	<b>15</b>
3.1. VERANTWORTLICHKEITEN.....	15
3.1.1. <i>Qualifizierung</i> .....	15
3.1.2. <i>Validierung</i> .....	15
3.2. RISIKOANALYSE/-BEWERTUNG .....	16
3.3. DOKUMENTATION .....	16
3.3.1. <i>Allgemeines</i> .....	16
3.3.2. <i>Validierungsrahmenplan (Validierungsmasterplan, VMP)</i> .....	16
3.3.3. <i>Qualifizierungs-/Validierungsplan</i> .....	17
3.3.4. <i>Qualifizierungs-/ Validierungsbericht</i> .....	17
<b>4. INSPEKTION DER QUALIFIZIERUNG VON RÄUMEN UND ANLAGEN .....</b>	<b>18</b>
4.1. ANFORDERUNGEN AN DIE QUALIFIZIERUNG VON RÄUMEN .....	18
4.1.1. <i>Allgemeines</i> .....	18
4.1.2. <i>Produktionsräume</i> .....	19
4.1.3. <i>Lagerräume</i> .....	20
4.1.4. <i>Räume der Qualitätskontrolle</i> .....	20
4.1.5. <i>Nebengebäude</i> .....	20
4.2. ANFORDERUNGEN AN DIE QUALIFIZIERUNG VON GERÄTEN/ANLAGEN .....	20
4.2.1. <i>Designqualifizierung (DQ)</i> .....	20
4.2.2. <i>Installationsqualifizierung (IQ)</i> .....	21
4.2.3. <i>Funktionsqualifizierung (Operational Qualification - OQ)</i> .....	22
4.2.4. <i>Leistungsqualifizierung (Performance Qualification – PQ)</i> .....	22
4.3. QUALIFIZIERUNG VON BEREITS BESTEHENDEN RÄUMEN, GERÄTEN UND ANLAGEN .....	23
4.4. REQUALIFIZIERUNG .....	23
<b>5. INSPEKTION DER PROZESSVALIDIERUNG.....</b>	<b>24</b>
5.1. GRUNDLAGEN DER PROZESSVALIDIERUNG: PROZESSENTWICKLUNG/-OPTIMIERUNG .....	24
5.2. RAHMENBEDINGUNGEN .....	25
5.3. METHODEN/VORGEHENSWEISEN .....	25
5.3.1. <i>Allgemeines</i> .....	25
5.3.2. <i>Prospektive Validierung</i> .....	27
5.3.3. <i>Begleitende Validierung</i> .....	27
5.3.4. <i>Retrospektive Validierung</i> .....	28
5.3.5. <i>Kontinuierliche Validierung</i> .....	28
5.3.5.1. <i>Allgemeines</i> .....	28
5.3.5.2. <i>Prozessanalytische Technologien (PAT)</i> .....	29
5.3.5.3. <i>Statistische Prozesskontrolle (SPC)</i> .....	30
5.4. DOKUMENTATION .....	33
5.4.1. <i>Validierungsplan</i> .....	33
5.4.2. <i>Validierungsbericht</i> .....	34
5.5. REVALIDIERUNG.....	34


<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 3 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>6. INSPEKTION DER REINIGUNGSVALIDIERUNG .....</b>	<b>35</b>
6.1. ANLAGENDESIGN .....	35
6.2. REINIGUNGSVERFAHREN .....	36
6.2.1. MANUELLE VERFAHREN .....	36
6.2.2. AUTOMATISCHE VERFAHREN .....	37
6.2.3. RIBOFLAVINBESTIMMUNG .....	39
6.2.4. REINIGUNGSANWEISUNG.....	39
6.3. RISIKOANALYSE .....	39
6.4. AKZEPTANZKRITERIEN .....	40
6.4.1. <i>Rückstände aus dem Vorprodukt</i> .....	40
6.4.2. <i>Rückstände der Reinigungsmittel</i> .....	41
6.4.3. <i>Mikrobiologischer Status</i> .....	41
6.5. ÜBERPRÜFUNG DES REINIGUNGSERFOLGS .....	41
6.5.1. <i>Methoden der Probennahme</i> .....	41
6.5.1.1. <i>Direkte Probennahme (Swab-Test)</i> .....	42
6.5.1.2. <i>Indirekte Probennahme (Rinse-Test)</i> .....	42
6.5.2. <i>Spezifische Verfahren</i> .....	42
6.5.3. <i>Unspezifische Bestimmungsverfahren</i> .....	42
6.5.3.1. <i>Allgemein</i> .....	42
6.5.3.2. <i>Leitfähigkeit</i> .....	43
6.5.3.3. <i>Messung der Oberflächenspannung</i> .....	43
6.5.3.4. <i>Bestimmung des TOC-Wertes</i> .....	43
6.6. DOKUMENTATION .....	44
6.6.1. <i>Validierungsplan</i> .....	44
6.6.2. <i>Validierungsbericht</i> .....	44
6.7. REVALIDIERUNG.....	44
<b>7. INSPEKTION DER VALIDIERUNG ANALYTISCHER METHODEN .....</b>	<b>45</b>
7.1. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN .....	45
7.2. AKZEPTANZKRITERIEN .....	45
7.3. MUSTERZIEHUNG .....	45
7.4. VALIDIERUNGSSUMFANG .....	45
7.4.1. <i>Überblick</i> .....	45
7.4.2. <i>Anforderungen an die analytischen Kenngrößen</i> .....	46
7.5. DOKUMENTATION .....	47
7.5.1. <i>Validierungsplan</i> .....	47
7.5.2. <i>Validierungsbericht</i> .....	48
<b>8. INSPEKTION VON ÄNDERUNGSKONTROLLSYSTEMEN .....</b>	<b>48</b>
8.1. EINFÜHRUNG .....	48
8.2. ÄNDERUNGSKONTROLLSYSTEME.....	49
8.3. TRANSFER VON PROZESSEN UND METHODEN .....	49
8.4. DOKUMENTATION .....	50
<b>9. LITERATUR .....</b>	<b>51</b>

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 4 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Lebenszyklus der Qualifizierung .....	18
Abbildung 2: Mikrobiologische Luftqualität in Produktionsräumen für nicht-sterile Arzneimittel ...	19
Abbildung 3: Lebenszyklus von Prozessen .....	24
Abbildung 4: Regelkarte .....	30
Abbildung 5: Trend .....	32
Abbildung 6: Pattern.....	32
Abbildung 7: Run.....	33
Abbildung 8: Analytische Kenngrößen in Abhängigkeit der Art der Bestimmung .....	46

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 5 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1. Vorwort

Qualifizierung und Validierung sind elementare Bestandteile des Qualitätssicherungssystems eines pharmazeutischen Herstellers. Sie sollen belegen, dass die zur Herstellung und Qualitätskontrolle eingesetzten Räume, Anlagen und Verfahren für ihre Zwecke geeignet sind und sicherstellen, dass die hergestellten Arzneimittel bzw. Wirkstoffe die erforderliche Qualität aufweisen.

Qualifizierung und Validierung sind daher grundlegende Faktoren für die Arzneimittelsicherheit. Sie sind eine Anforderung seit Bestehen des EG-GMP-Leitfadens und wurden mit Inkraftsetzen des Anhangs 15 im Juli 2001 im Detail geregelt. Da die Regelwerke dies bereits seit vielen Jahren fordern, können es die Überwachungsbehörden zukünftig nicht mehr akzeptieren, dass Geräte nicht qualifiziert bzw. Prozesse nicht validiert wurden. Die retrospektive Validierung ist demzufolge eine Vorgehensweise, die nicht mehr dem Stand der Technik entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Kohärenz mit dem Anhang 15 enthält dieser Aide mémoire jedoch noch Ausführungen zur retrospektiven Vorgehensweise.


Die Forderung nach qualifizierten Räumen und Einrichtungen sowie validierten Verfahren findet ihre Grundlage in den arzneimittelrechtlichen Bestimmungen, wie § 14 Abs. 1 Nr. 6 und 6a AMG sowie § 5 Abs. 2, § 6 Abs. 1, § 7 Abs. 5 § 13 Abs. 5, § 14 Abs. 3, § 22 Abs. 5 und § 23 Abs. 3 AMWHV. Sie ist darüber hinaus ein wesentlicher Bestandteil des GMP-Regelwerkes.

Die nachfolgend zusammengestellten Kapitel


- richten sich an die Mitarbeiter der zuständigen Behörden, welche die ordnungsgemäße Umsetzung von Qualifizierung/Validierung beim pharmazeutischen Hersteller zu überwachen haben,
- sollen der Vereinheitlichung der Anforderungen und Vorgehensweisen zwischen den zuständigen Behörden dienen und den verantwortlichen Inspektoren eine Anleitung bei der Begutachtung der hier behandelten Themen sein,
- sollen grundsätzlich auf die Herstellung und Qualitätskontrolle aller pharmazeutischen Darreichungsformen angewandt werden. Spezifische Aspekte der Herstellung von sterilen Darreichungsformen, biotechnologischen Produkten oder Wirkstoffen sowie der Validierung von Lagerungs- und Transportverfahren und von computergestützten Systemen werden jedoch nicht im Detail behandelt,
- verpflichten weder die zuständigen Inspektoren noch die überwachten Betriebe dazu, den Anforderungen und Vorgehensweisen stets und unter allen Umständen zu folgen,
- haben keine rechtliche Bindungswirkung, sondern stellen die aus der Sicht der Expertenfachgruppe "Qualifizierung/Validierung" akzeptablen Prinzipien und Vorgehensweisen in Bezug auf die behandelten Themen dar,
- unterliegen Veränderungen und können bei Bedarf aktualisiert werden.

Anmerkungen sind jederzeit erwünscht und sollten an folgende Adresse übersandt werden:

Dr. Petra Rempe  
Leiterin der Expertenfachgruppe 10 „Qualifizierung/ Validierung“  
Bezirksregierung Münster  
Domplatz 1-3  
48143 Münster  
Telefax: +49-251/411-3119  
E-Post: [petra.rempe@brms.nrw.de](mailto:petra.rempe@brms.nrw.de)

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 6 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

© Für die Inhalte dieses auf der ZLG-Website veröffentlichten Dokuments besteht Urheberschutz sowie Haftungsausschluss. Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.  
Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben; in diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 7 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 2. Definitionen und Abkürzungen

### 2.1. Begriffe

#### Aktionsgrenze

Festgelegter Grenzwert, dessen Überschreitung sofortige Korrekturmaßnahmen und weitere Aufklärung erfordert.

#### Akzeptanzkriterium

Vorab festgelegte Anforderung, die erfüllt sein muss, damit eine →Qualifizierung und/oder →Validierung erfolgreich abgeschlossen werden kann.

#### Änderung

Geplante Abwandlung (Erweiterung, Austausch, Herausnahme, Hinzufügen) im Rahmen einer Anforderung.

#### Änderungskontrolle (change control)

System, durch welches qualifizierte Vertreter entsprechender Fachbereiche aktuelle oder beabsichtigte →Änderungen auf ihre Auswirkungen hinsichtlich eines spezifizierten Status bewerten. Ziel ist die Vorkehrungen festzulegen, die für den Nachweis und die Dokumentation der Einhaltung des spezifizierten Zustandes erforderlich sind.

#### Anlage

Summe miteinander verbundener →Geräte mit gemeinsamer Zweckbestimmung.

#### Bracketing /21.30/

Zusammenfassung vergleichbarer Anlagen, Produkte oder Prozesse in Gruppen auf Basis einer Risikobewertung

#### Challenge Test

Qualifizierungs- bzw. Validierungstest unter →„worst case“-Bedingungen. Der Challenge-Test wird oft um das Prinzip der bewussten Fehlerprovokation ergänzt, um den Nachweis zu führen, dass Fehler durch vorhandene Maßnahmen entdeckt und beseitigt oder verhindert werden können.

#### CIP (Cleaning in Place):

Integrierte Anlagenreinigung, die in der Regel automatisch gesteuert wird.

#### Concurrent / begleitende Validierung


→Prozessvalidierung, die während der Routineherstellung eines für den Verkauf bestimmten Produktes durchgeführt wird.

#### Consistency batches

Chargen, die zur Vergrößerung der Chargengröße vom Entwicklungsmaßstab auf Handelsmaßstab (Scaling up) hergestellt werden.

#### Designqualifizierung (Design Qualification [DQ])

Dokumentierter Nachweis, dass die geplante Auslegung der Einrichtungen, Systeme und Anlagen für den beabsichtigten Verwendungszweck geeignet ist.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 8 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Design Space /23/

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.

### Funktionsqualifizierung (Operation Qualification (OQ))

Dokumentierter Nachweis, dass die Einrichtungen, Systeme und Anlagen in der installierten bzw. modifizierten Ausführung über den gesamten vorgesehenen Betriebsbereich vorschriftsmäßig funktionieren.

### Gerät

Gegenstand, der durch die in ihm ablaufenden technischen Vorgänge charakterisiert ist.

### Hersteller

Juristische oder natürliche Person, die berechtigt ist, Arzneimittel oder Wirkstoffe herzustellen (vgl. § 4(14) AMG).

### Installationsqualifizierung (Installation Qualification (IQ))

Dokumentierter Nachweis, dass die Einrichtungen, Systeme und Anlagen in der installierten bzw. modifizierten Ausführung der freigegebenen Auslegung und den Herstellerempfehlungen entsprechen.

### Kalibrierung


Arbeitsgänge, durch die unter festgelegten Bedingungen die Beziehungen zwischen den durch ein Messgerät oder ein Messsystem angezeigten oder den sich aus einer Materialmessung ergebenden Werten und den entsprechenden bekannten Werten eines Referenzstandards bestimmt werden.

### Kontinuierliche Validierung /16/

Alternativer Ansatz zur Prozessvalidierung, bei dem die Leistung und Reproduzierbarkeit des Fertigungsprozesses fortlaufend überwacht und ausgewertet wird. Hierbei können u. a. →prozessanalytische Technologien (PAT) eingesetzt werden.

### Kritische Faktoren

Parameter eines Prozesses oder dessen äußere Einflüsse, deren geringfügige Änderung einen signifikanten Einfluss auf die Prozesssicherheit oder Qualität des zu fertigenden Produktes haben kann.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 9 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Lastenheft

Das Lastenheft repräsentiert die wirtschaftlichen, technischen und organisatorischen Erwartungen des Auftraggebers an ein →Gerät bzw. eine →Anlage. Im Lastenheft werden Ziele und Zweckbestimmungen festgelegt.

### Leistungsqualifizierung (Performance Qualification (PQ))

Dokumentierter →Nachweis, dass die Einrichtungen, Systeme und Anlagen in der zusammenschalteten Form effizient und reproduzierbar entsprechend den freigegebenen Prozessverfahren und Produktspezifikationen funktionieren.

### Nachweise /9/

Qualitative oder quantitative Informationen, Aufzeichnungen oder Feststellungen, deren Richtigkeit bewiesen werden können, basierend auf Tatsachen, gewonnen durch Beobachtung, Messung oder Untersuchung.

### OOS (Out of Specification)

Ergebnisse, die von der Spezifikation abweichen.

### Pflichtenheft

Im Pflichtenheft legt der Auftragnehmer die →Verfahren und Gegenstände fest, die zur Umsetzung der Anforderungen des →Lastenheftes erforderlich sind.

### Prospektive Validierung

Eine vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von für den Verkauf bestimmten Produkten durchgeführte →Validierung.

### Process Analytical Technology (PAT) /15

Unter dem Begriff "Prozessanalytische Technologien (Process Analytical Technology, PAT)" versteht man "Systeme für die Gestaltung, Analyse und Kontrolle von Produktionsprozessen, die auf zeitnahen Messungen von kritischen Qualitätsparametern und Performance Attributen bei Ausgangsstoffen und In-Prozess-Materialien basieren, sowie Prozesse, die gewährleisten sollen, dass das Endprodukt nach dem Herstellungsprozess von angemessener Qualität ist."

### Prozess /6/

Ein Prozess im Sinne der ISO 12207 ist ein Satz von in Wechselbeziehungen stehenden Mitteln und Tätigkeiten, die Eingaben in Ergebnisse umgestalten.

### Prozesskapazitätsindex (CpK, process capability-Konstante)

Maß für die Fähigkeit eines →Prozesses, innerhalb eines Vertrauensbereiches von 99,73% die an ihn gestellten Anforderungen zu erfüllen. Die Berechnung erfolgt über:


$$CpK = \frac{\bar{x} - USL}{3s} \quad \text{oder} \quad \frac{OSL - \bar{x}}{3s}$$

$\bar{x}$  = Mittelwert

s = Standardabweichung

USL = Unteres Spezifikationslimit

OSL = Oberes Spezifikationslimit

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 10 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Prozessvalidierung

Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf effektive und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt.

### Qualifizierung

Die Qualifizierung ist ein mehrstufiger →Prozess, der aus folgenden Teilen besteht:

- Designqualifizierung (DQ)
- Installationsqualifizierung (IQ)
- Funktionsqualifizierung (OQ)
- Leistungsqualifizierung (PQ)

### Qualifizierungsbericht (qualification report)

Dokumentation der Durchführung der →Qualifizierung auf Grundlage einheitlich gestalteter Formblätter und nach den Anforderungen eines →Qualifizierungsplanes.

### Qualifizierungsplan (qualification protocol)

Anweisung, welche die Durchführung der →Qualifizierung beschreibt, Testparameter und deren Akzeptanzkriterien festlegt.

### Quality by Design /24/

Systematische Vorgehensweise in der Arzneimittelentwicklung, die ausgehend von vorab definierten Zielen Produkt- und Prozessverständnis betont und auf solider Wissenschaft und Qualitätsrisikomanagement basiert.

### Regelkarten /7/

Grafische Darstellung des Verlaufs von Urwerten oder daraus berechneten statistischen Kenngrößen

### Reinigungsvalidierung

Die Reinigungsvalidierung bezeichnet den dokumentierten Nachweis, dass mit einem zugelassenen Reinigungsverfahren ein Anlagenzustand erreicht wird, in dem die Anlage für die Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden kann.

### Retrospektive Validierung


→Prozessvalidierung auf der Grundlage der Bewertung bereits vorhandener Daten zu Herstellung und Qualitätskontrolle von Handelschargen

### Revalidierung

Eine dokumentierte Überprüfung und ggf. eine teilweise oder ganze Wiederholung der →Validierung, um zu gewährleisten, dass geplante Modifikationen (→Änderungskontrollverfahren) des Prozesses, der verwendeten Materialien oder der Ausrüstung, die Prozesseigenschaften und die Produktqualität nicht beeinträchtigen.

### Risikoanalyse

Methodische Vorgehensweise, die →Anlagen oder →Verfahren hinsichtlich ihrer Parameter charakterisiert und die kritischen Faktoren definiert.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 11 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Simuliertes Produkt

Ein Material, das den physikalischen und, soweit praktikabel, den chemischen Eigenschaften des zu validierenden Produkts annähernd entspricht. In zahlreichen Fällen können diese Eigenschaften durch eine Placebo-Produktcharge erreicht werden.

### Validierung

Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass →Verfahren, →Prozesse, →Geräte, →Anlagen, Materialien und/oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.

### Validierungsbericht (validation report)

Der Validierungsbericht protokolliert die Durchführung der →Validierung, die ermittelten Daten, eventuelle Besonderheiten und die Gesamtbeurteilung und beinhaltet die Freigabe des validierten →Verfahrens durch die verantwortliche Person

### Validierungsplan (validation protocol)

Anweisung, welche die Durchführung der → Validierung sowie die →Akzeptanzkriterien beschreibt.

### Validierungsrahmenplan (Validierungsmasterplan (VMP))

Dokument, das Begriffe, Absichten, Verantwortlichkeiten und Vorgehensweisen einer Firma in Bezug auf die → Validierung zusammenfasst.

### Verfahren

Festgelegte Art und Weise, eine Tätigkeit auszuführen.


### Warngrenze

Festgelegter Grenzwert, der eine frühzeitige Warnung vor einer möglichen Abweichung von normalen Betriebsparametern ermöglicht. Diese muss nicht zwingend Anlass für Korrekturmaßnahmen sein, erfordert aber weitere Aufklärung.

### Worst case

Ausgewählte Bedingungen, welche die oberen und unteren Grenzen der Prozessparameter und die Umstände in den zugrundeliegenden Verfahrensanweisungen umfassen, bei denen, verglichen mit den Idealbedingungen, fehlerhafte Prozesse oder Produkte mit der größten Wahrscheinlichkeit auftreten.

Diese Bedingungen verursachen nicht zwangsläufig Prozess- oder Produktfehler.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 12 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 2.2. Statistische Kenngrößen

Es folgt jeweils eine kurze Beschreibung der einzelnen Kenngrößen in logischer Reihenfolge, nähere Einzelheiten sind der Fachliteratur zu entnehmen:

### Mittelwert ( $\bar{x}$ )

Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel einer Zahlenreihe.

### Median

Der Median ist die Zahl, die in der Mitte einer Zahlenreihe liegt, d.h. die eine Hälfte der Zahlen hat größere Werte als der Median und die andere kleinere Werte als der Median. Verwendung bei Zahlenmengen, die keiner Normalverteilung unterliegen.

### Mittlere quadratische Abweichung (Streuung) ( $\sigma$ )

Kenngröße für die Streuung der Einzelwerte, ermittelt aus einer Gesamtheit.

### Standardabweichung ( $s$ )

Die Standardabweichung ist eine Kenngröße für die → Streuung der Einzelwerte, ermittelt aus einer Stichprobe.

### Vertrauensbereich

Der Vertrauensbereich ist eine Kenngröße für den → Streubereich des → Mittelwertes

$$\text{Vertrauensbereich} = \frac{T}{\sqrt{n}}$$

### Prüfung auf Normalverteilung

Es wird geprüft, ob die einzelnen Messwerte im Sinne einer Gaußfunktion streuen. Die Prüfung auf Normalverteilung ist zwar bereits mit annähernd 8-15 Einzelwerten (Näherungsmethode) möglich, aber erst ab etwa 30 Werten hat die Prüfung eine stärkere Aussagekraft.

Unterliegt das Zahlenmaterial einer Normalverteilung, so liegen zwischen  $\mu - \sigma$  und  $\mu + \sigma$  jeweils 68,27 % aller Werte, zwischen  $\mu - 2\sigma$  und  $\mu + 2\sigma$  jeweils 95,45 % aller Werte und zwischen  $\mu - 3\sigma$  und  $\mu + 3\sigma$  jeweils 99,73 % aller Werte ( $\mu$  = arithmetisches Mittel einer statistischen Gesamtheit).

### Statistische Sicherheit P


Die Angabe erfolgt in Prozent. P = 95 % bedeutet, dass alle Aussagen/Messwerte „nur“ in 95 von 100 Fällen richtig sind und folglich mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % eine falsche Aussage oder ein falscher Messwert vorliegt.

### F-Test

Es wird beurteilt, ob sich die → Standardabweichungen aus zwei Messwertreihen signifikant unterscheiden. Nur wenn sie sich nicht signifikant unterscheiden, dürfen sie zusammengefasst werden. Zu berechnen ist die Prüfgröße PF, welche mit den von  $f = n-1$  abhängigen statistischen Faktoren F (aus einer F-Tabelle zu entnehmen) zu vergleichen ist.

Berechnungsformel:

$$PF = \left( \frac{s_1}{s_2} \right)^2 \geq 1$$

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 13 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### t-Test

Es wird beurteilt, ob sich die → Mittelwerte aus zwei Messreihen signifikant unterscheiden. Nur wenn sie sich nicht signifikant unterscheiden, dürfen sie zusammengefasst werden. Zu berechnen ist die Prüfgröße T, welche mit den von  $f = n_1 + n_2 - 2$  abhängigen statistischen t-Faktoren (aus einer t-Tabelle zu entnehmen) zu vergleichen ist.

Berechnungsformel:

$$T = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_d} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$s_d = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

### Ausreißertest

Es wird statistisch geprüft, ob ein stark abweichender Messwert aus dem zur Verarbeitung anstehenden Zahlenmaterial gestrichen bzw. ersetzt werden darf. In der Literatur werden hierfür verschiedene Verfahren beschrieben (z.B. Test nach Grubbs oder Dixon (amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG), Test nach Nalimov).

### Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Linearität eines Messbereiches (Zusammenhang zwischen einer unabhängigen Variablen x und einer abhängigen Variablen y). Je mehr sich der Korrelationskoeffizient dem Wert 1 nähert, desto straffer ist der Zusammenhang zwischen x und y.

### Streubereich (T)

Er besagt, dass P % aller Einzelmessungen, deren → Mittelwert  $\bar{x}$  im Resultat angegeben wurde, im Bereich von  $\bar{x} + T$  und  $\bar{x} - T$  zu erwarten sind.

Berechnungsformel:  $T = s \cdot t$  (t = Student-Faktor)

## **2.3. Analytische Kenngrößen**

### Bestimmungsgrenze (Limit of quantitation, LOQ):


Geringste Mengen einer zu messenden Substanz (Analyten), die mit einer vorgegebenen →Präzision (relativer Vertrauensbereich) quantitativ bestimmt werden kann, i. d. R. deutlich größer als die →Nachweisgrenze.

### Genauigkeit (Accuracy):

Das Maß der Annäherung von Istwerten an exakte oder wahre Werte; es wird unterschieden zwischen →Richtigkeit und →Präzision.

### Linearer Bereich (Linear range):

Das Intervall zwischen der oberen und der unteren Menge der zu bestimmenden Substanz, für das die Akzeptanz der Werte von →Linearität, →Präzision und →Richtigkeit nachgewiesen wurde.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 14 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Linearität (Linearity):

Die Fähigkeit einer Analysenmethode, Messergebnisse zu liefern, welche innerhalb eines definierten Bereichs direkt oder indirekt proportional zu den Konzentrationen der zu bestimmenden Substanzen sind.

Nachweisgrenze (Limit of detection, LOD):

Der kleinste Wert des Gehaltes der zu bestimmenden Substanz (Analyt) in einer Probe, für den die betreffende Analysenmethode Signalwerte liefert, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R.  $P = 95\%$  von solchen Signalwerten unterscheiden, die der Gehalt „Null“ im gleichen Probenmaterial liefert. Die Nachweisgrenze ist i. d. R. deutlich kleiner als die →Bestimmungsgrenze.

Präzision (Precision):

Die Übereinstimmung zwischen Ergebnissen, die bei wiederholter Anwendung eines Untersuchungsverfahrens ermittelt werden. Im Sinne der Präzision wird weiter zwischen →Wiederholbarkeit und →Vergleichbarkeit unterschieden.

Richtigkeit (Trueness, Accuracy of the mean):

Ein Maß für die Übereinstimmung von wahren Wert und Mittelwert aus unablässig wiederholten Messwerten eines vorgegebenen Untersuchungsverfahrens.

Robustheit (Robustness):

Ein Ausdruck dessen, in welchem Umfang Analysenergebnisse nicht durch labortypische Variablen über ein vertretbares Maß hinaus beeinflusst werden. Labortypische Parameter mit einem Einfluss auf die Robustheit sind z.B. Unterschiede in Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Lösungsmittel und Reagenzien mit unterschiedlicher Qualität.

Selektivität (Selectivity):

Die Eignung einer Analysenmethode, die zu messende Komponente in Anwesenheit von Störeinflüssen wie synthetischen Zwischenprodukten, Hilfsstoffen oder Abbauprodukten präzise zu bestimmen. Ziel ist der Nachweis, dass das Bestimmungsverfahren nicht durch Verunreinigungen/Begleitstoffe beeinflusst wird. Hinweise auf die Selektivität ergeben sich aus der Messung mit einer zweiten unabhängigen Prüfmethode.

Sensitivität:

Eignung einer Prüfmethode, auch kleinste Konzentrationsänderungen des zu untersuchenden Stoffes zu erfassen.

Spezifität:


Ein spezifisches Analysenverfahren bestimmt nur eine Komponente, unabhängig von allen anderen sonst noch in der Analysenprobe vorkommenden Stoffen.

Standard:

Eine stoffliche Bezugsgröße von definierter Identität und bekannter Reinheit, die bei der Durchführung von Prüfungen verwendet wird und den Anforderungen des Prüfverfahrens entspricht.

Ein *Primärstandard* (primärer Referenzstandard) definiert sich ohne Bezug auf andere Substanzen; Identität und Gehalt müssen gesichert sein.

Der *Arbeitsstandard* (sekundärer Referenzstandard) leitet sich bezüglich Identität und Gehalt vom Primärstandard ab.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 15 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Als *Interner Standard* wird eine Substanz bezeichnet, von der bekannt ist, dass sie in der Analysenprobe nicht vorkommt und die in definierter Qualität und Menge jeder Kalibrier- und Analysenprobe zusätzlich zugesetzt und quantitativ mitanalysiert wird.

Als *Externer Standard* wird eine Substanz von definierter Identität und bekannter Reinheit bezeichnet, die in der Probe bestimmt werden soll. Aufarbeitungen des externen Standards werden separat von der Analysenprobe vermessen. Diese Daten dienen anschließend als Berechnungsgrundlage für die in der Analysenprobe zu bestimmende Wirkstoffmenge.

#### Vergleichbarkeit R (Reproducibility):

Derjenige Wert, unterhalb dessen die absolute Differenz zwischen zwei einzelnen Prüfergebnissen mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R.  $P = 95\%$  zu erwarten ist. Dabei werden die Prüfergebnisse mit demselben Verfahren an identischem Prüfmaterial, aber unter verschiedenen Bedingungen (verschiedene Analytiker, verschiedene Geräte, verschiedene Labors und/oder zu verschiedenen Zeiten) erhalten.

#### Wiederfindungsrate (Recovery):

Beurteilungskriterium für das jeweilige Analysenverfahren bzw. einen einzelnen Verfahrensschritt. Wird bei einer Überprüfung aller Verfahrensschritte eine Wiederfindungsrate von 100 % ermittelt, so ist das betreffende Verfahren frei von konstant-systematischen und proportional-systematischen Abweichungen.

#### Wiederholbarkeit r (Repeatability):

Derjenige Wert, unterhalb dessen die absolute Differenz zwischen zwei einzelnen Prüfergebnissen mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R.  $P = 95\%$  zu erwarten ist. Dabei werden die Prüfergebnisse mit demselben Verfahren an identischem Prüfmaterial und unter denselben Bedingungen (derselbe Analytiker, dasselbe Gerät, dasselbe Labor, kurze Zeitspanne) erhalten.

### **3. Grundprinzipien der Qualifizierung / Validierung**

#### **3.1. Verantwortlichkeiten**

##### **3.1.1. Qualifizierung**

Die Verantwortung für die Qualifizierung der Räume und Einrichtungen im Herstellungsbereich liegt bei der Leitung der Herstellung. Werden andere Abteilungen an der Qualifizierung beteiligt, so sind die Zuständigkeiten klar zu definieren.

Für die Qualifizierung der Geräte der Qualitätskontrolle ist die Leitung der Qualitätskontrolle verantwortlich.


Die Sachkundige Person hat in jedem Fall sicherzustellen, dass die erforderlichen Qualifizierungen durchgeführt wurden.

##### **3.1.2. Validierung**

Die arzneimittelrechtliche Verantwortung für die Validierung liegt bei der Leitung der Herstellung und der Leitung der Qualitätskontrolle in ihren jeweiligen Verantwortungsbereichen. Der Hersteller trägt die Verantwortung dafür, dass die erforderlichen Ressourcen zur Verfügung stehen. In der Praxis sind mehrere Abteilungen, z.B. Entwicklung, Mikrobiologie, Technik an den Validierungsprojekten beteiligt.

Wenn die Durchführung der Validierung an andere delegiert wird, müssen die Zuständigkeiten klar vertraglich festgelegt sein.

Dies gilt auch für den Fall, dass die Herstellung selbst an einen Auftragnehmer vergeben ist (Lohnherstellung). Unabhängig von vertraglichen Regelungen zwischen Auftraggeber und Auf-

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 16 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

tragnehmer hat der Auftragnehmer die Verantwortung, dass die in seinem Betrieb durchgeführten Abläufe (Herstellung, Analytik, Reinigung) nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ausgeführt und validiert werden.

Die Sachkundige Person, welche die Freigabe zum Inverkehrbringen vornimmt, hat in jedem Fall sicherzustellen, dass die erforderlichen Validierungen durchgeführt wurden.

### 3.2. Risikoanalyse/-bewertung

Anhang 15 sieht vor, dass Umfang und Tiefe der Validierungsaktivitäten mittels einer Risikobewertung festzulegen sind. Mit Hilfe von Risikoanalysen sollen die kritischen Faktoren von Geräten bzw. Anlagen oder Prozessen bestimmt und die erforderlichen Aktivitäten abgeleitet werden. In Anhang 20 werden dazu ausgewählte Methoden vorgestellt; u. a.

- Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (Failure Mode Effects Analysis)
- HACCP-Konzept (Hazard Analysis Critical Control Points)
- Fehlerbaum-Analyse (FTA, Fault Tree Analysis)
- Ishikawa-Methode (Fischgrätenmodell, Fishbone- Analysis)

Die Auswahl der Methode erfolgt in Eigenverantwortung durch den pharmazeutischen Hersteller. Er soll die Risikoanalyse anhand eines nachvollziehbar festgelegten und genehmigten Verfahrens durchführen. Dies gilt insbesondere für die Kriterien, die zur Entscheidung über das Risikoausmaß und die erforderlichen Maßnahmen führen.

### 3.3. Dokumentation

#### 3.3.1. Allgemeines

Für die Gestaltung und Erstellung von Dokumenten gelten generell die GMP-Richtlinien zur Dokumentation. Die Autorisierung der Pläne auf allen Stufen von Qualifizierung/Validierung muss durch die Leitung der Herstellung bzw. Qualitätskontrolle sowie durch die Qualitätssicherung erfolgen.


Die Dokumentation sollte nach der Stilllegung eines Gerätes, einer Anlage bzw. nach der Aufgabe eines Verfahrens oder eines Prozesses bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums der letzten damit hergestellten Charge, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufbewahrt werden. § 20 und § 29 AMWHV gelten analog.

#### 3.3.2. Validierungsrahmenplan (Validierungsmasterplan, VMP)

Der Validierungsrahmenplan beinhaltet die Qualifizierungs- und Validierungsprojekte des Herstellers. Er gibt dem GMP-Inspektor die Möglichkeit, das Herangehen des Unternehmens an Qualifizierung und Validierung, die Festlegung und die Organisation der erforderlichen Aktivitäten zu verstehen. Der Hersteller soll die erforderlichen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten individuell festlegen und diese in einem VMP beschreiben.

Bestandteile des Validierungsrahmenplans sollen sein:

- Einleitung
  - Validierungspolitik des Unternehmens
  - Definitionen
- Organisation
  - Verantwortlichkeiten für VMP
  - Autorisierung der Pläne und Berichte auf allen Stufen von Qualifizierung/Validierung

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 17 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Erforderliche Schulung
  - Unternehmens- / Verfahrens- / Produktbeschreibung
  - Grundsätze zur Risikobewertung
  - Dokumentationsformat für Pläne und Berichte
  - Liste der erforderlichen Anweisungen zur Durchführung von Qualifizierung und Validierung
  - Abteilungsübergreifende Planung des Personalbedarfs, der Ausrüstungsgegenstände und anderer Erfordernisse
  - Auflistung der einzelnen Validierungsobjekte und Zeitplan für deren Abarbeitung (Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den VMP regelmäßig zu aktualisieren.)
  - Generelle Verpflichtung der Überprüfung von Änderungen
  - Umsetzung der Verpflichtung zur regelmäßigen Revalidierung (Grundzüge)
- Querverweise auf existierende Dokumente sind zulässig.

Obwohl nicht in den Regularien gefordert, unterscheiden einige Unternehmen zwischen einem Qualifizierungsmasterplan (QMP) und einem Validierungsmasterplan (VMP). Die Anforderungen an einen VMP gelten analog für den QMP; dieser berücksichtigt aber ausschließlich Qualifizierungsprojekte. Eine derartige Unterteilung kann durchaus sinnvoll sein, um insbesondere bei komplexen Projekten größere Übersichtlichkeit und Aktualität dieser übergreifenden Dokumente zu gewährleisten. Eine klare Referenzierung ist zwingend erforderlich.

### 3.3.3. Qualifizierungs-/Validierungsplan

Die Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen ist in Anweisungen (Qualifizierungs-/Validierungspläne) festzulegen und durch verantwortliche Personen zu autorisieren.

Die Pläne sollen mindestens folgende Punkte berücksichtigen:

- Identifikation der betreffenden Räume und Anlagen bzw. der durch den Prozess herzustellenden Produkte sowie der verwendeten Verfahren und Materialien (inkl. Reinigungsmittel)
- Referenzierung auf zu berücksichtigende Dokumente
- Abschätzung der erforderlichen Ressourcen (Personal, Ausrüstung, Material)
- Beschreibung der Durchführung der erforderlichen Qualifizierungs-/Validierungsuntersuchungen einschließlich Risikoanalyse, Auflistung der kritischen Verfahrensschritte und Akzeptanzkriterien (Testablauf)
- Anweisungen zur Aus- und Bewertung der Untersuchungsergebnisse

### 3.3.4. Qualifizierungs-/ Validierungsbericht

Der Qualifizierungs-/Validierungsbericht ist entsprechend den Vorgaben des Qualifizierungs-/Validierungsplans zu erstellen. Nachträgliche Abweichungen vom Qualifizierungs-/Validierungsplan, insbesondere Änderungen der Akzeptanzkriterien oder des Testablaufes, müssen begründet und formell genehmigt werden.

Für den Fall, dass die Validierungschargen in den Verkehr gebracht werden sollen, finden die §§ 13, 19 und 21 AMG sowie §§ 13, 14 und 16 AMWHV entsprechende Anwendung.

## 4. Inspektion der Qualifizierung von Räumen und Anlagen

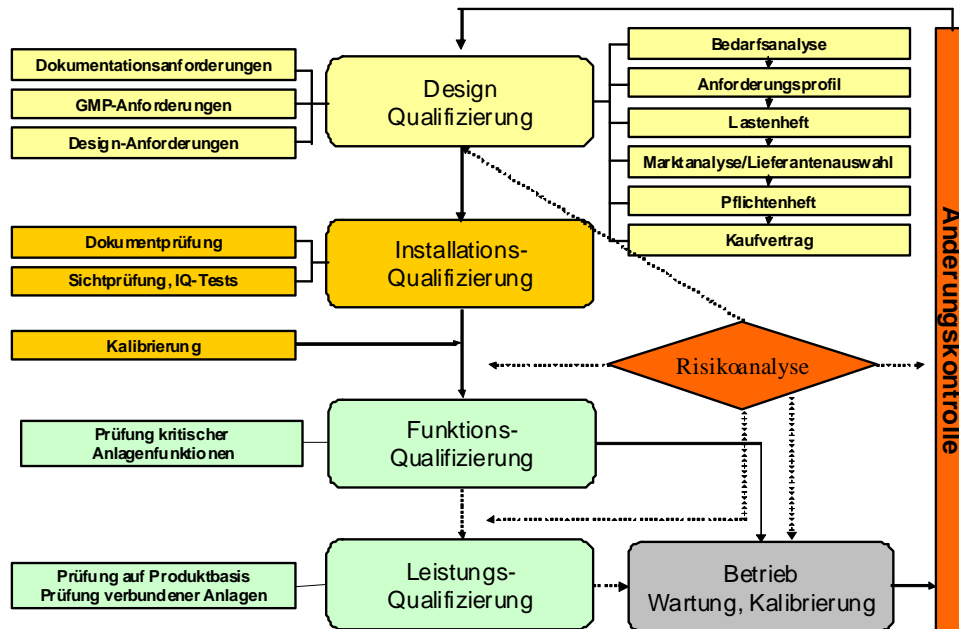


Abbildung 1: Lebenszyklus der Qualifizierung

### 4.1. Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen

#### 4.1.1. Allgemeines

Art und Umfang der Qualifizierungserfordernisse hängen davon ab, welche konkreten Arbeitsgänge in den jeweiligen Räumlichkeiten durchgeführt werden sollen.

Dazu ist es erforderlich, die Arbeitsschritte eindeutig den Räumlichkeiten zuzuordnen. Grundsätzlich gilt, dass die Eignung der Räume vor Aufnahme der Routineherstellung belegt sein muss.

Die Räumlichkeiten und die mit ihnen verbundenen Einrichtungen zur Medienversorgung (z.B. Luft, Wasser, Energie) und -entsorgung müssen für die jeweils vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Ihre Lage, Fläche, Konstruktion und bauliche Umsetzung sollen die Durchführung der vorgesehenen Prozesse und Verfahren, die Wartung sowie die Reinigung ohne Einschränkungen ermöglichen.

Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung müssen dem jeweiligen Prozessschritt angemessen sein und dürfen weder die Qualität der Produkte noch die Funktionsfähigkeit von Anlagen und Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

Soweit die Umgebungsbedingungen durch entsprechende Messeinrichtungen überwacht und ggf. Alarme ausgelöst werden, sind diese Einrichtungen ebenfalls zu qualifizieren.

Die Räume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.

#### 4.1.2. Produktionsräume

Die Räumlichkeiten sind so anzuordnen, dass ein logischer Ablauf der Arbeitsschritte in der Produktion gewährleistet ist.

Die Innenflächen der Produktionsräume (Wände, Fußböden, Decken) sollen glatt und frei von Rissen, Beschädigungen und offenen Fugen sein. Sie sollen keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen. Die Verträglichkeit und Eignung der auf Fußböden und Wände sowie die übrige Einrichtung einwirkenden Stoffe (durch Herstellung, Reinigung und Desinfektion) ist nachzuweisen.

Im Produktionsbereich soll ein geeignetes Raumklima gewährleistet sein. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass das Belüftungssystem den Umgang mit dem Produkt und die Durchführung der Arbeitsgänge nicht beeinträchtigt.

Die weiteren Anforderungen an die Beschaffenheit von Innenflächen, Beleuchtungseinrichtungen sowie sonstigen Ver- und Entsorgungsanlagen sollen sich an den jeweils geltenden GMP-Leitlinien orientieren.

Die Vermeidung elektrostatischer Aufladungen kann bei der Herstellung bestimmter Darreichungsformen von Bedeutung sein.

Eine besondere Bedeutung kommt der Beleuchtung dort zu, wo produktionsbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

Entscheidend für die Qualität der hergestellten Arzneimittel ist ein ausreichender, von dem Hersteller festzulegender Hygienestandard in diesen Räumen. Der Hygienestandard kann u. a. über Grenzwerte der Luft- und Oberflächenkeimzahl festgelegt werden.

Durch entsprechende Kontrollen muss nachgewiesen werden, dass dieser Standard dauerhaft eingehalten wird (Routinemonitoring). Die Position dieser Messstellen ist auf Basis der Ergebnisse der Qualifizierung festzulegen.

Beispielhaft sind in der folgenden Tabelle Richtwerte an die mikrobiologische Luftqualität in Produktionsräumen zur Herstellung nicht-steriler Arzneimittel zusammengefasst:

Bereich	Grenzwerte im Betriebszustand		Grenzwerte im Ruhezustand	Routinemonitoring Untersuchungsfrequenz
	Warngrenze (KBE <sup>1</sup> /m <sup>3</sup> )	Aktionsgrenze (KBE/m <sup>3</sup> )	(KBE/m <sup>3</sup> )	
Herstellung nicht steriler, halbfester <sup>4</sup> und flüssiger Darreichungsformen <sup>2</sup>	<b>250</b>	<b>500</b>	<b>100</b>	quartalsweise
Herstellung von Tabletten, Kapseln und Dragees <sup>3</sup>	<b>500</b>	<b>800</b>	<b>400</b>	quartalsweise bis jährlich

<sup>1</sup>: Koloniebildende Einheit

<sup>2</sup>: in Analogie zum Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens kann dieser Bereich auch als E-Zone klassifiziert werden.


<sup>3</sup>: in Analogie zum Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens kann dieser Bereich auch als F-Zone klassifiziert werden.

<sup>4</sup> In Abhängigkeit der Produkteigenschaften kann die Notwendigkeit bestehen, dass für halbfeste Darreichungsformen auf Wasserbasis strengere Grenzwerte festzulegen sind. (vgl. Anhang 9 EG-GMP-Leitfaden)

Abbildung 2: Mikrobiologische Luftqualität in Produktionsräumen für nicht-sterile Arzneimittel

Temporäre produktbedingte Überschreitungen (z.B. bei der Verarbeitung pflanzlicher Drogen) können bei nachvollziehbarer Begründung toleriert werden.

Der Produktion hochwirksamer Pharmaka (z.B.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Hormone, Zytostatika) ist besondere Beachtung zu schenken. Durch geeignete Maßnahmen, wie getrennte Herstellungsbe-

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 20 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

reiche, separate Belüftungssysteme oder die Kampagnenfertigung ist in diesen Fällen sicherzustellen, dass Kreuzkontamination ausgeschlossen werden kann.

Bei Inprozesskontrollen soll durch geeignete Maßnahmen eine Beeinflussung durch die Produktion und umgekehrt ausgeschlossen werden.

#### 4.1.3. Lagerräume

Die Lagerräume sollen über ausreichende Fläche verfügen, damit die unterschiedlichen Kategorien von Materialien und Produkten ordnungsgemäß aufbewahrt werden können. Diese Räume müssen sauber und trocken sein sowie die Lagerung in dem jeweils spezifizierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbereich gewährleisten. Die Lagerbedingungen sind routinemäßig zu überwachen, Messstellen werden im Rahmen einer Qualifizierung, z.B. durch Ermittlung der Temperaturverteilung, festgelegt.

Vorkehrungen zur Schädlingsbekämpfung sollen getroffen werden.

In den Annahme- und Versandbereichen sollen die Materialien und Produkte vor äußeren Einflüssen geschützt sein.

Zurückgewiesene, zurückgerufene oder noch nicht freigegebene Materialien und Produkte sowie bedruckte Packmittel müssen in gesonderten Bereichen gelagert werden. Auf die getrennte Lagerung kann verzichtet werden, wenn der generelle Zugriff auf diese Materialien und Produkte durch andere geeignete Maßnahmen (z.B. Datenverarbeitungssystem) ausgeschlossen wird.

#### 4.1.4. Räume der Qualitätskontrolle

Kontrolllaboratorien sollen von den Produktionsräumen und ggf. untereinander abgetrennt sein, um Fremdeinflüsse auszuschließen. Eine adäquate Lagerung von Proben und Dokumenten ist sicherzustellen. Soweit in der Qualitätskontrolle durchgeführte Prüfungen besondere Bedingungen (z.B. bzgl. Luftreinheit, Luftfeuchte, Vibrationsfreiheit, elektromagnetische Abschirmung) erfordern, sind diese sicherzustellen.

#### 4.1.5. Nebenbereiche

Aufenthaltsräume sind von anderen Bereichen zu trennen.

Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollen der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten dürfen nicht in direkter Verbindung mit Produktionsräumen stehen.

Räume, in denen Tiere gehalten werden, müssen von anderen Bereichen abgetrennt sein und über einen eigenen Zugang sowie über eine eigene Belüftungsanlage verfügen.


### 4.2. Anforderungen an die Qualifizierung von Geräten/Anlagen

#### 4.2.1. Designqualifizierung (DQ)

Die DQ als erstes Element der Qualifizierung von Geräten und Anlagen umfasst die Dokumentation der Planungsphase einschließlich der Entscheidungsfindung für ein Gerät/eine Anlage. Die Anforderungen an das geplante Gerät bzw. die geplante Anlage sollen definiert werden. Schon dabei muss dokumentiert nachgewiesen werden, dass diese Anforderungen den zu beachtenden GMP-Erfordernissen entsprechen.

Auch bei bereits vorhandenen Geräten/Anlagen muss die Auslegung in aktuellen Dokumenten beschrieben sein.

In den Dokumenten zur DQ sind die Anforderungen des Auftraggebers zum Liefer- und Leistungsumfang (Lastenheft) bzw. die Übereinkunft mit dem Auftragnehmer zur Realisierung und Abwicklung des Projektes (Pflichtenheft) zu beschreiben.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 21 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Das Lastenheft bzw. Pflichtenheft beinhaltet Akzeptanzkriterien u. a. über

- Zweck des Gerätes/der Anlage,
- technische Daten,
- Konstruktion und Verarbeitung/Zubehör, verwendete Materialien,
- Steuerung und Regelung,
- Wartung,
- Reinigung und Pflege,
- Nachweis zur Funktionsweise des Gerätes/der Anlage, z.B. Protokolle über Probeläufe der Anlage,
- Unterlagen zur Schulung und Einweisung der Mitarbeiter,
- Informationen zum Kundendienst.

Ergänzend dazu können erforderlich sein:

- Dokumente zu Anpassungen nach Auftragsvergabe,
- Terminplan zur Umsetzung beim Auftraggeber.

Grundsätzlich gilt das Design als qualifiziert, wenn das Pflichtenheft die Anforderungen des Lastenheftes erfüllt. Der pharmazeutische Hersteller kann bei den im Lastenheft festgelegten Anforderungen zwischen obligatorischen und fakultativen Anforderungen unterscheiden. Ein dokumentierter Abgleich des vom Anlagenhersteller/-lieferanten vorgelegten Pflichtenheftes mit dem Lastenheft des pharmazeutischen Herstellers sollte dann zu dem Ergebnis kommen, dass mindestens die obligatorischen Anforderungen erfüllt werden.


#### **4.2.2. Installationsqualifizierung (IQ)**

Die IQ dokumentiert die korrekte Umsetzung der in der Designqualifizierung (DQ) definierten Anforderungen bei der Montage/Aufstellung der Anlage/des Gerätes.

Die Überprüfung der Installation erfolgt im Wesentlichen auf Grundlage der Unterlagen, die zuvor im Rahmen der DQ erarbeitet wurden.

Eine IQ soll folgendermaßen durchgeführt werden:

- Identifizierung sowie Kontrolle des gesamten Lieferumfanges und Bestätigung, dass die gelieferten Komponenten den vorgegebenen Anforderungen entsprechen (z.B. Kontrolle der verwendeten Materialien),
- Kontrolle auf Vollständigkeit der mitgelieferten Dokumentation,
- Katalogisierung der vorhandenen Handbücher,
- Überprüfung von Aufstellung und Montage ,
- Erstellung einer Übersicht der vorliegenden Versorgungs- und Entsorgungsanschlüsse,
- Festlegung der qualitätsrelevanten Messstellen,
- Durchführung und Dokumentation der Erstkalibrierung (ggf. Eichung) (inkl. Prüfmittel und -bereich),
- Erstellung einer Übersicht derjenigen Teile der Anlage/des Gerätes, die mit Produkten oder Medien in Berührung kommen (z.B. Oberflächenmerkmale und -größen),
- Angaben über die Durchführung und Dokumentation der Erstreinigung,
- Erstellung der erforderlichen Verfahrensanweisungen (z.B. Reinigung/Desinfektion, Wartung, Kalibrierung),
- Erstellung eines Logbuches für das Gerät/die Anlage, Schulung/Bedienereinweisung.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 22 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Durchführung der einzelnen Arbeitsschritte soll auf Grundlage einheitlich gestalteter Dokumente und auf der Basis der mit der DQ festgelegten Akzeptanzkriterien vorgenommen werden. Sämtliche Abweichungen oder Änderungen, die im Rahmen der IQ festgestellt wurden, müssen dokumentiert werden. Auf dieser Grundlage ist zu prüfen, inwieweit die Erstellung einer Mängelliste (mit Angabe der Verantwortlichkeiten und Termine) für die Mängelbeseitigung erforderlich ist. Im Abschlussbericht werden die Ergebnisse in geeigneter Form aufgeführt und nochmals insgesamt geprüft.

Die IQ ist durch die Unterschriften der Verantwortlichen zu genehmigen.

#### **4.2.3. Funktionsqualifizierung (Operational Qualification - OQ)**

Die OQ dient dem Nachweis, dass das Gerät/die Anlage auf der Basis festzulegender Parameter und innerhalb definierter Grenzen funktioniert. Sie folgt der IQ. Die OQ ist ein Prüfprozess, deshalb müssen die anzuwendenden Testverfahren sowie die Akzeptanzkriterien im Voraus definiert und festgelegt sein.

Grundlage bei der Durchführung der OQ ist eine Risikoanalyse, welche die kritischen Parameter des Gerätes sowie seine Umgebungsbedingungen betrachtet.

Danach sind in einer praktischen Testphase das Gerät/die Anlage zu justieren und die Funktionen im Detail zu prüfen. Geräte- oder anlagenabhängig kann auch eine Überprüfung der Umgebungsbedingungen erforderlich sein. Die Durchführung von Reinigung/Desinfektion sowie der Wartungsarbeiten sollen in diesem Zusammenhang ebenfalls überprüft werden.

Es ist anzustreben, diese Testphase möglichst realitätsnah, d.h. unter den Routinebedingungen der Herstellung, durchzuführen. Bei diesem Probelauf soll bereits das Personal an der Anlage/dem Gerät tätig sein, das auch später für die Bedienung verantwortlich ist.

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit sind geeignete Testläufe in ausreichender Zahl auf der Grundlage vorher festgelegter Qualifizierungspläne für die OQ durchzuführen und zu dokumentieren.

#### **4.2.4. Leistungsqualifizierung (Performance Qualification – PQ)**

Eine PQ schließt sich an den erfolgreichen Abschluss der OQ an. Obwohl die PQ als gesonderte Qualifizierungsphase beschrieben wird, kann es in manchen Fällen sinnvoll sein, die OQ zusammen mit der PQ durchzuführen.


Im Rahmen der PQ soll produktbezogen der dokumentierte Nachweis erbracht werden, dass ein Gerät oder eine Anlage unter den vorgesehenen (realen) Produktionsbedingungen die angestrebten Leistungsparameter auch tatsächlich erreicht (mehr als ein kurzer Probelauf).

Auch in den Fällen, in denen bereits qualifizierte Anlagen/Geräte zu einem System verbunden werden, soll eine PQ des Systems durchgeführt werden.

Die Leistungsqualifizierung beinhaltet deshalb sowohl Elemente der Qualifizierung als auch der Validierung und kann somit durchaus Teil der OQ oder der Prozessvalidierung sein. Allerdings ist es in der Regel nicht möglich, durch eine PQ allein die Prozessvalidierung zu ersetzen.

Auch die PQ soll auf Grundlage eines entsprechenden Qualifizierungsplanes durchgeführt werden.

Wesentlicher Inhalt der PQ sind Leistungsläufe des Gerätes/der Anlage mit allen Produktionsmaterialien, die auch später im Routinebetrieb verarbeitet werden sollen. Dabei ist insbesondere zu beobachten, ob bestimmte Materialien aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften die Leistungsparameter des Gerätes/der Anlage beeinflussen. Sofern im Rahmen der Risikoanalyse nach dem Bracketing-Prinzip vorgegangen wird, sind neben Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien auch alle sonst verwendeten Materialien zu berücksichtigen.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 23 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Werden für die Durchführung der PQ die in Frage kommenden Produkteigenschaften nachgestaltet ("simuliertes Produkt"), müssen alle möglichen Produktkategorien berücksichtigt werden. Im Ergebnis sollen für alle zu verarbeitenden Materialien, bezogen auf die jeweils zu beachtenden Parameter (z.B. Pressdruck, Temperatur) obere und untere Grenzwerte für die Herstellung auf dem Gerät/der Anlage festgelegt werden.

Die Durchführung der PQ wird in einem Bericht dokumentiert. Dieser Bericht kann Teil der Dokumentation der OQ oder der Dokumentation der Prozessvalidierung bzw. ein eigenständiger Teil der Dokumentation sein, konkrete Vorgaben hierzu existieren nicht. Auf Grundlage dieses Berichtes müssen eindeutige Aussagen darüber möglich sein, welche Materialien unter welchen Bedingungen auf dem Gerät/der Anlage verarbeitet werden können. Wie schon bei der OQ ist es auch bei der PQ erforderlich, Abweichungen von den erwarteten Resultaten und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen (z.B. nochmalige Prüfung von Art und Umfang der Ver- und Entsorgungsanschlüsse) genau zu vermerken. Erst wenn im Rahmen der PQ aufgetretene Fragen und Probleme nach Einschätzung der verantwortlichen Personen zufriedenstellend geklärt sind, kann der Übergang zur Prozessvalidierung erfolgen.

#### **4.3. Qualifizierung von bereits bestehenden Räumen, Geräten und Anlagen**

Generell sind Geräte/Anlagen und System prospektiv zu qualifizieren. Für den Fall, dass z.B. bisher nicht GMP-relevantes Equipment aufgrund von neuen Erkenntnissen als nunmehr qualifizierungspflichtig eingestuft wird, kann eine retrospektive Qualifizierung erfolgen.

Auch bestehende Alt-Anlagen/-Geräte sind zu qualifizieren. Für eine retrospektive Qualifizierung können Erfahrungsberichte zugrunde gelegt werden.

Eine rein retrospektive Vorgehensweise ist nicht möglich, wenn

- Rohdaten fehlen,
- die Daten nicht den aktuellen Bereich der Betriebsparameter abdecken,
- wesentliche Änderungen im Betrachtungszeitraum aufgetreten sind sowie
- ungeklärte Abweichungen und Trends dokumentiert wurden.

Die Dokumentation ist entsprechend Kap. 3.3.3 und 3.3.4 zu erstellen.

#### **4.4. Requalifizierung**

Anlagen und Geräte sollten in bestimmten Zeitabständen bewertet werden, um zu gewährleisten, dass sie sich weiterhin in einem qualifizierten Zustand befinden. Für zugelassene Produkte wird diese Überprüfung im Rahmen der Produktqualitätsüberprüfung (vgl. Ziff. 1.4 Teil I des EG-GMP-Leitfadens) gefordert.

Wurden am Qualifizierungsstatus keine bedeutenden Änderungen vorgenommen, erfüllt eine Überprüfung, die den Nachweis erbringt, dass die Anlagen und Geräte den vorgeschriebenen Anforderungen entsprechen, die Notwendigkeit einer Requalifizierung.

## 5. Inspektion der Prozessvalidierung

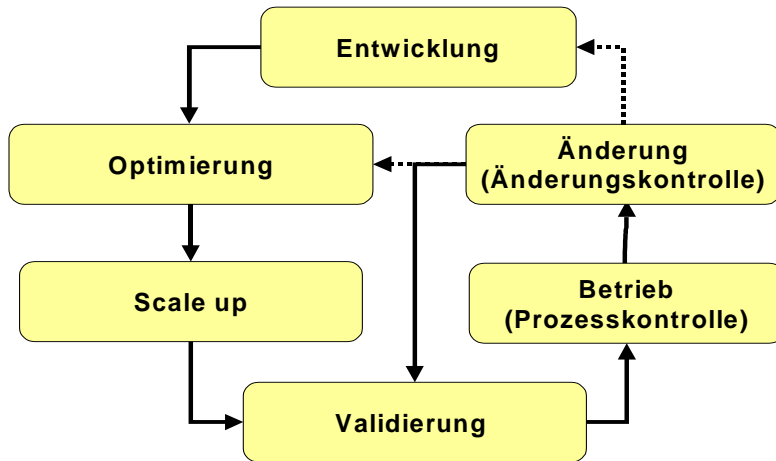



Abbildung 3: Lebenszyklus von Prozessen

### 5.1. Grundlagen der Prozessvalidierung: Prozessentwicklung/-optimierung

Die Prozessvalidierung muss die kritischen Parameter betrachten, welche die Produktqualität bzw. Prozesssicherheit beeinflussen können. Die Ermittlung kritischer Parameter ist bereits Bestandteil der Entwicklungs- und Optimierungsphasen<sup>1</sup> des Prozesses. In diesen Phasen soll die Herstellungsmethode begründet und überprüft werden, welche Inprozesskontrollen erforderlich sind. Eine erste Überprüfung der Eignung des Verfahrens und seiner Inprozesskontrollen soll in früher Entwicklungsphase durch die Herstellung von Chargen im Labormaßstab (Einhundertstel bis Eintausendstel der späteren Handelsgröße) erfolgen /28/. 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. Die hier gewonnenen Daten fließen mit in die Prozessvalidierung ein und sind dann ebenfalls Gegenstand der behördlichen Inspektion. Daher ist es erforderlich, dass die Entwicklung und Optimierung inkl. aller während dieser Phasen vollzogenen Änderungen sorgfältig dokumentiert werden, damit die Erstellung des Prozessdesigns retrospektiv nachvollziehbar ist<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Während in der Entwicklungsphase die Auswahl des Herstellungsverfahrens zu begründen ist, soll die Optimierungsphase die Grenzen des Verfahrens ausloten und Chargenkonsistenz gewährleisten.

<sup>2</sup> Die Prozessvalidierung darf nicht zum Ausgleich einer fehlenden oder unzureichenden Prozessentwicklung und -optimierung missbraucht werden. Es ist Aufgabe der Prozessvalidierung, die Eignung des Prozessdesigns zu belegen, nicht das Design zu erstellen oder zu verbessern. Häufig setzt die Prozessvalidierung bereits beim "Upscaling", d.h. der Vergrößerung der Chargengröße vom Entwicklungsmaßstab auf Handelsmaßstab, an. Bei der Herstellung dieser Validierungschargen, den sogenannten "consistency batches", sind erfahrungsgemäß immer noch Änderungen an den Prozessparametern notwendig, insbesondere bei neuen Produkten oder Herstellungsverfahren. In solchen Fällen darf mit der Validierung erst begonnen werden, wenn das "Upscaling" erfolgreich beendet ist bzw. das Design des Prozesses feststeht. Auf ein funktionierendes Änderungskontrollverfahren ist zu achten.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 25 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 5.2. Rahmenbedingungen

Grundsätzlich wird erwartet, dass der Hersteller alle relevanten Herstellungsverfahren vor dem erstmaligen Inverkehrbringen eines Produktes validiert hat. Der erforderliche Aufwand für die Prozessvalidierung hängt von der Art des Herstellungsverfahrens und der Natur der Produkte ab. Ebenso ist nach dem Verwendungszweck zu unterscheiden, z.B. ob die Daten für die Zulassung eines Arzneimittels mit neuem oder bekanntem Wirkstoff, für die Bestätigung einer durchgeführten Änderung oder für eine routinemäßige Revalidierung erhoben werden sollen.

Eine erfolgreiche Prozessvalidierung setzt die für den Prozess notwendigen qualifizierten Räume; Einrichtungen und Prüfverfahren, sowie die relevanten Anweisungen, wie Wartungs- und Reinigungspläne, voraus. Der Prozess und, soweit zutreffend, die Spezifikationen der Produkte müssen vor Validierungsbeginn klar beschrieben sein (z.B. als Herstellungsanweisung). Die Prozessvalidierung soll so realitätsnah wie möglich erfolgen (Herstellung unter Routinebedingungen), d.h.:

- Verwendung unterschiedlicher Chargen von Ausgangsstofflieferanten, wenn dies auf die Produktqualität Einfluss hat,
- Herstellung der Validierungschargen an unterschiedlichen Tagen bzw. in unterschiedlichen Arbeitsschichten,
- Verwendung der Routineproduktionsausrüstung,
- Herstellung von Validierungschargen im Handelsmaßstab durch Produktionsmitarbeiter (nicht Mitarbeiter der Entwicklungs- oder Technikabteilung!).

## 5.3. Methoden/Vorgehensweisen

### 5.3.1. Allgemeines


Jede Validierung basiert auf einer Auswertung eines repräsentativen Datenbestandes. Statistische Untersuchungen (z.B. Prozessfähigkeitsuntersuchungen) können dabei eine wertvolle Hilfe sein. Der Inspektor soll die der Validierung zugrunde liegenden Daten verifizieren, d.h. sich von ihrer Vollständigkeit, Richtigkeit und Übereinstimmung mit den Akzeptanzkriterien überzeugen. Es soll überprüft werden, ob der Hersteller aus den gewonnenen Daten die richtigen Schlussfolgerungen gezogen hat. Diese Überprüfung sollte immer bei den Rohdaten beginnen, wobei alle Weiterverarbeitungen und Übertragungen der Daten zu verfolgen sind.<sup>3</sup>

Unbefriedigende Validierungsergebnisse werden oft erhalten, weil die Variabilität der Prozessparameter zu groß ist oder aufgetretene Fehler die Prozesssicherheit beeinträchtigen und damit die Qualität des Produktes gefährden. Die Ursachen dafür liegen in einer mangelhaften Optimierung des Prozesses bzw. in einem schlechten Prozessdesign selbst. Die bei der Prozessvalidierung angewandten Methoden müssen sich daher mit der statistischen Darstellung der Varianz kritischer Prozessparameter und mit möglichen Fehlern befassen.

Die grundsätzliche Vorgehensweise bei der Prozessvalidierung ist:

- A) Definiere das Ziel der Untersuchung inkl. der damit verbundenen Akzeptanzkriterien und lege fest, wie die Untersuchung durchzuführen ist (Validierungsplan, validation protocol).
- B) Gewinne ausreichende (statistisch signifikante!) und verlässliche (mit Hilfe justierter/kalibrierter Instrumente gewonnene!) Daten zum Nachweis, dass das Untersuchungsziel erreicht wurde.
- C) Bewerte die Ergebnisse und weise nach, dass sie auf die Routinebedingungen der Produktion übertragbar sind. (Validierungsbericht, validation report).

<sup>3</sup> Zur Vermeidung von Übertragungs- und Rechenfehlern sollte der Hersteller die Dokumentation kritischer Daten von einer zweiten Person (Vier-Augen-Prinzip) kontrollieren lassen. Der Umgang des Herstellers mit abweichenden Ergebnissen (OOS) soll besonders überprüft werden, z.B. wenn von fünf Validierungschargen nur drei in die abschließende Dokumentation übernommen werden, weil zwei Chargen nicht spezifikationskonform waren.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 26 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Art und Umfang der Validierungsuntersuchungen sollen durch eine nachvollziehbare Risikoanalyse begründet werden.

Die Prozessvalidierung sollte sich nicht allein auf den Nachweis der Einhaltung von Produktspezifikationen beschränken. Wichtig ist auch der Nachweis der Eignung von Probenahmeverfahren<sup>4</sup> und Inprozesskontrollen<sup>5</sup> in Bezug auf deren Aussagekraft für die Prozesssicherheit.

Soweit dies für das Produkt oder den Prozess relevant ist (Risikoanalyse), sollten die Umgebungsbedingungen durch ein engmaschiges Monitoring überprüft werden.

Über die Validierungsuntersuchungen muss der Beweis geführt werden, dass die kritischen Parameter innerhalb festgelegter Grenzen beherrscht werden. Diese Beweisführung kann u. a. durch statistische Untersuchung der relevanten Prozessparameter auf der Basis von Herstellungsdaten erfolgen, z.B. durch die Bestimmung des Prozesskapazitätsindex (CpK). Die Berechnung des CpK setzt voraus, dass die zugrunde liegenden Daten einer Gaußschen Normalverteilung folgen und randomisiert gewonnen wurden.<sup>6</sup>

Die Durchführung von Challenge-Tests<sup>7</sup> im Rahmen der Prozessvalidierung dient dem Nachweis, dass Fehler durch vorhandene (Kontroll-)Maßnahmen entdeckt und beseitigt oder verhindert werden. Es geht bei diesen Challenge-Tests nicht darum, Fehlergrenzen (proven-acceptable range, PAR) zu ermitteln. Die Ermittlung der Fehlergrenzen ist Gegenstand der Entwicklungsphase. Die Validierung wird aber unter Standardbedingungen durchgeführt, nicht unter Extrembedingungen, die nicht der Realität entsprechen. Challenge-Tests unter Worst-case-Bedingungen bedeuten nicht, dass eine Anzahl Validierungschargen unter Berücksichtigung aller möglichen Kombinationen kritischer Parameter hergestellt werden müssen. (Bei nur fünf Parametern mit jeweils drei Testwerten bedeutet das die Herstellung von  $3^5=243$  Validierungschargen im Handelsmaßstab!). Es ist damit gemeint, dass als Ergebnis einer Risikobetrachtung die Standardbedingungen gewählt werden, die unter Berücksichtigung aller Umstände die ungünstigsten für Prozess und Produkt darstellen.

Jede Prozessvalidierung muss vollständig und nachvollziehbar dokumentiert werden. Änderungen oder Abweichungen im Testablauf müssen kommentiert werden. Gleiches gilt für Chargen, deren Daten nicht berücksichtigt wurden.


Es wird grundsätzlich vorausgesetzt, dass die Prozessvalidierung vor dem erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels abgeschlossen ist (**Prospektive Validierung**). In Ausnahmefällen kann es erforderlich sein, den Prozess während der Routineherstellung zu validieren (**Begleitende Validierung**). Auch bereits bestehende Prozesse müssen validiert werden (**Retrospektive Validierung**).

<sup>4</sup> Art und Anzahl der Proben müssen eine für den Prozess bzw. das Produkt repräsentative Aussage ermöglichen. So lässt sich z.B. aus einem bestandenen Sterilitätstest nach EuAB nicht folgern, dass alle hergestellten Einheiten tatsächlich steril sind oder bei der Herstellung aseptische Bedingungen herrschten. Hierzu ist der Stichprobenumfang zu gering bzw. müssten die Ergebnisse der Umgebungskontrollen herangezogen werden.

<sup>5</sup> Die Durchführung von Inprozesskontrollen setzt kalibrierte Messsysteme voraus, deren Standardmessabweichung  $\frac{1}{4}$  der erlaubten Standardabweichung des zu messenden Parameters nicht überschreiten soll, um ein statistisch signifikantes Messergebnis zu erhalten.

<sup>6</sup> Beispiele: Für ein kritisches Qualitätskriterium wie der Sterilität wäre ein  $CpK > 1,67$  (Fehlerwahrscheinlichkeit  $< 1\text{ppm}$ ) zu fordern, wohingegen bezüglich des Füllvolumens eines Hustensaftes ein  $CpK$  von  $1,0 - 1,33$  ausreichend sein dürfte. Für die meisten Produkte kann ein  $CpK > 1,33$  (Wirkstoffgehalt) vorausgesetzt werden.

<sup>7</sup> z.B. Füllmengenkontrolle von Dragees in Tiefziehblisten über Kameras: Das System wird mit absichtlich unter- und überfüllten Blisten konfrontiert und muss diese erkennen.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 27 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 5.3.2. Prospektive Validierung

Zur Bestätigung einer ordnungsgemäßen prospektiven Validierung wird die Herstellung und Untersuchung einer repräsentativen Anzahl von Chargen erwartet die ausreicht, um das normale Ausmaß an Variationen und Trends feststellen zu können und um genügend Daten für eine Bewertung zu erhalten. Die Vorgehensweise und der Umfang der Prozessvalidierung kann auch davon abhängig sein, ob und inwieweit eine kontinuierliche Prozessvalidierung durchgeführt wird (siehe Abschnitt 5.3.5)

Die Chargengröße der Validierungschargen soll dem späteren Handelsmaßstab entsprechen. Die Untersuchung an kleineren Validierungschargen<sup>8</sup> muss der Hersteller begründen und gleichzeitig nachweisen, dass die Ergebnisse auf den Handelsmaßstab übertragbar sind. Während der Herstellung der Chargen sollen auf unterschiedlichen Herstellungsstufen intensive Qualitätskontrollen des Produktes durchgeführt werden.

### 5.3.3. Begleitende Validierung

Die Validierung soll vor Beginn der Routineherstellung abgeschlossen sein. Von diesem Prinzip darf nur in begründeten Ausnahmefällen abgewichen werden.

Die begleitende Validierung bleibt eine Ausnahme, die im Einzelfall begründet, dokumentiert und von einer befugten Person genehmigt werden muss<sup>9</sup>.

Neben der Anforderung, dass die zu validierenden Prozesse bereits gut beherrscht sind, ist eine begleitende Prozessvalidierung nur unter folgenden Voraussetzungen zulässig:

- a) Die für den Prozess bestimmten Räume und Einrichtungen sind abschließend qualifiziert.
- b) Es sollte eine sorgfältig durchgeführte Risikoanalyse vorliegen und bewertet worden sein.
- c) Die Durchführung der begleitenden Validierung wird in einem Validierungsplan beschrieben, der die bei der Risikoanalyse ermittelten kritischen Parameter ausreichend berücksichtigt und Akzeptanzkriterien festlegt.

Eine begleitende Validierung ist z.B. in folgenden Fällen zulässig<sup>10</sup>:

- Der Transfer eines validierten Prozesses in eine andere Betriebsstätte (z.B. Lohnhersteller).
- Die Modifikation eines bestehenden Prozesses (z.B. Dosis-Variante eines validierten Verfahrens oder andere Tablettenform).

Die begleitende Validierung ist unzulässig bei allen „Nicht-Standard-Prozessen“<sup>11</sup>. Hierzu zählen z.B.:


- a) Die Herstellung besonderer Darreichungsformen, wie
  - Dosieraerosole
  - Disperse Systeme (Suspensionen, Emulsionen)
  - Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung
  - Darreichungsformen mit niedriger Wirkstoffdosis ( $\leq 2\%$ )
  - Parenterale Depotpräparate, wie z.B. abbaubare Polymere, Liposomen oder micellare Präparationen
- b) Die Verbindung einer neuen Technologie mit einem konventionellen Prozess, z.B. die Einführung eines neuen Trocknungsvorganges in einen Herstellungsprozess für Tablettengranulate.

<sup>8</sup> z.B. bei sehr kostspieligen Ausgangsstoffen

<sup>9</sup> vgl. Anhang 15 zum EG GMP-Leitfaden, Nr. 29

<sup>10</sup> vgl. PIC/S Recommendations on 'Validation Master Plan ...', Doc. PI 006-3, Kap. 6.4.1-6.4.2; anders lautende Zulassungsanforderungen sind ggf. zu beachten!

<sup>11</sup> vgl. EMEA NfG on Process Validation, section 4.4

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 28 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- c) (Hoch) spezialisierte Prozesse, die neue Technologien oder etablierte, bekanntermaßen oder möglicherweise komplexe Prozesse beinhalten und daher besonderer Sorgfalt bedürfen. Hierzu zählen z.B.
- Prozesse mit kritischen Teilschritten, wie Lyophilisation oder Mikroverkapselung
  - Prozesse, bei denen aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes oder wesentlicher Hilfsstoffe (z.B. Schmiermittel, Filmbildner) mit Herstellungs- oder Stabilitätsproblemen bei Änderung der Chargengröße zu rechnen ist
- d) Nicht-Standard-Sterilisationsmethoden, z.B.
- Dampfsterilisationsverfahren, die von der Arzneibuchmethode abweichen
  - Strahlensterilisationsverfahren unter Verwendung von weniger als 25 KGy
  - Aseptische Prozesse, soweit nicht ausdrücklich begründet
  - Standard-Sterilisationsverfahren, die zur parametrischen Freigabe herangezogen werden

Für die Durchführung und Dokumentation der begleitenden Validierung gelten die gleichen Anforderungen wie für die prospektive Validierung.

#### 5.3.4. Retrospektive Validierung

Verfahren und Prozesse sind grundsätzlich prospektiv zu validieren.

Bereits bestehende Prozesse, die noch nicht prospektiv oder begleitend validiert wurden, können auf der Basis historischer Herstellungsdaten retrospektiv validiert werden. Diese Daten müssen eine Auswertung in Bezug auf die Prozesssicherheit innerhalb festzulegender Akzeptanzkriterien ermöglichen. Als Quellen kommen u. a. in Betracht:

- Herstellungsprotokolle inkl. der Ergebnisse der Inprozesskontrollen
- Geräteprotokolle (Maschineneinstellungen!)
- Ergebnisse der Qualitätskontrolle
- Stabilitätsdaten
- Ergebnisse der Umgebungskontrollen
- Trendanalysen

Die retrospektive Validierung ist nur dann akzeptabel, wenn die zugrunde liegende Datenmenge ausreichend groß (10-30 Chargen) ist und im betrachteten Zeitraum keine Änderungen am Prozess, der Produktzusammensetzung, der Ausrüstung, oder der Prüfverfahren vorgenommen wurden.


#### 5.3.5. Kontinuierliche Validierung

##### 5.3.5.1. Allgemeines

Eine Definition des Begriffs „→kontinuierliche Validierung“ findet sich bisher noch in keinem Regelwerk. Der Begriff ‚continuous validation‘ wird auf der Webseite der EMA zu ‚PAT Questions and Answers‘ (vgl. /16/) erwähnt: „We are prepared to accept that where a product is subject to enhanced process understanding and monitoring that a state of continuous validation could be achieved. The validation strategy should be adequately justified“.

Kontinuierliche Validierung, die den ganzen Lebenszyklus eines Arzneimittels von der Entwicklung bis zur Einstellung des Vertriebs umfassen soll, basiert auf fundiertem Prozessverständnis und einer fundierten Kontrollstrategie.

Startpunkt für Prozessverständnis und Kontrollstrategie ist die Festlegung eines geeigneten Prozessdesigns im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung entsprechend dem „Quality by Design“-Konzept (/24/), das auf systematischer wissenschaftlicher Herangehensweise sowie Quali-

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 29 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

tätsrisiko-Management beruht. Die pharmazeutische Entwicklung dient also u. a. dazu, die kritischen Merkmale und Parameter des Herstellungsprozesses zu identifizieren sowie daraus abgeleitet die geeigneten Kontroll- und Steuermechanismen festzulegen. Dabei finden bereits Methoden Anwendung, die auch in späteren Phasen der Prozessvalidierung zum Einsatz kommen. Validierung basiert auf den Ergebnissen der Produktentwicklung.

Prozessanalytische Technologien (PAT) und die statistische Prozesskontrolle (SPC) sind Werkzeuge der kontinuierlichen Validierung.

### 5.3.5.2. Prozessanalytische Technologien (PAT)

Prozessanalytische Technologien (Process Analytical Technology, PAT) sind Systeme für die Gestaltung, Analyse und Steuerung von Produktionsprozessen. Sie basieren auf zeitnahen Messungen von kritischen Qualitäts- bzw. Leistungsattributen von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Prozessen. Dadurch soll gewährleistet werden, dass das Endprodukt nach dem Herstellungsprozess von angemessener Qualität ist.

Das Hauptziel von PAT besteht darin, Herstellungsprozesse auf der Grundlage eines wissenschaftlich basierten, sich ständig verbessernden Prozessverständnisses nicht nur zu überwachen, sondern auch zu steuern.

Dieses Prozessverständnis lässt sich durch sinnvollen Einsatz einer Reihe von Hilfsmitteln vertiefen:

- Multivariate Datenanalyse (MVA)
- Prozesskontrolle, z. B. chemometrische On-line-Messungen
- Design of Experiments (DoE)
- Statistik
- Prozessregelung

Die Kontrolle der im Rahmen einer Risikobetrachtung ermittelten kritischen Parameter erfolgt durch zeitnahe Messungen (In-line, On-line, ggfs. auch At-line) mit Analysenmethoden, die so schnell Daten erzeugen und auswerten können, dass sie für die Kontrolle und Steuerung der aktuell laufenden Prozesse verwendet werden können.

Dazu gehören beispielsweise:

- Temperaturmessung
- Messung des Energieeintrags
- Bestimmung der Leitfähigkeit
- ph-Messungen
- Spektroskopische Verfahren, z. B. UV-VIS, NIR, Raman, NMR, MS, Fluoreszenz-Messungen
- Bildgebende Verfahren, z. B. Bestimmung von Partikeleigenschaften mit Hilfe von Kamerasystemen
- Laserdiffraktometrie
- TOC-Messung etc.

Beispiele für den Einsatz von PAT sind z.B. die In-line Messung von TOC und Leitfähigkeit bei der Herstellung von gereinigtem Wasser oder Wasser für Injektionszwecke.

### 5.3.5.3. Statistische Prozesskontrolle (SPC)

Die einfachste Anwendung der SPC sind Regelkarten.

Regelkarten<sup>12</sup> dienen der Darstellung von Streuungen und sind somit ein Instrument zur Steuerung von Prozessen. Streuungen von Prozessen können zufällige und systematische Ursachen haben. Es können Regelkarten für quantitative (messbare Variablen) und qualitative Merkmale (attributive Eigenschaften) aufgestellt werden.

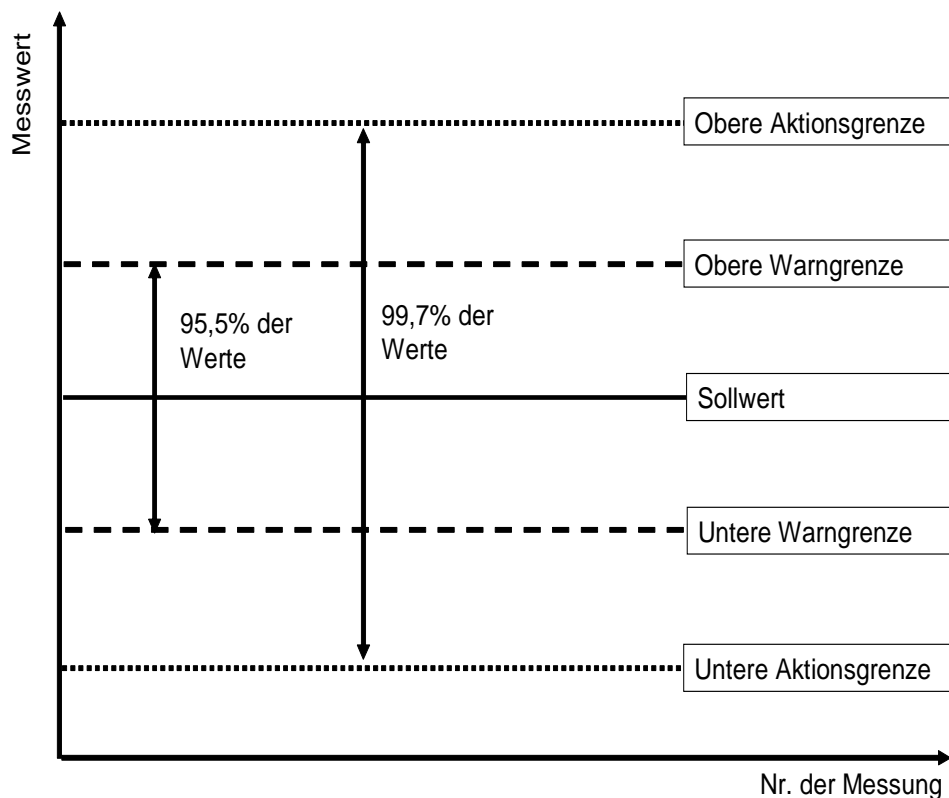



Abbildung 4: Regelkarte

Zufällige Einflüsse bedingen eine natürliche Streuung auf der Regelkarte. Sie sind in der Regel nicht vermeidbar, z.B. systembedingte Schwankungen der Temperatur, Dosiergenauigkeit. Systematische Einflüsse führen zu einer langsamen Verschiebung der Streuung, z.B. Störungen verursacht durch Anlagenfehlfunktion, Verschleiß oder Fehlbedienung. Beim Auftreten von systematischen Störeinflüssen muss korrigierend in den Prozess eingegriffen werden.

Ziel der Anwendungen von Regelkarten ist das Erkennen systematischer Störeinflüsse und des Erfolges der eingeleiteten Maßnahmen.

<sup>12</sup> Regelkarten können grundsätzlich auch für andere Zielgrößen als die Qualität (z.B. Kostenminimierung, Ausbeutemaximierung) verwendet werden; in dem hier beschriebenen Kontext ist mit dem Begriff ‚Regelkarte‘ jedoch immer eine Qualitätsregelkarte gemeint.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 31 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Regelkarte ist eine grafische Darstellung des Verlaufs von Urwerten oder daraus berechneten statistischen Kenngrößen.

In der Praxis haben sich folgende Regelkartentypen durchgesetzt:

- Mittelwertkarte
- Urwertkarte
- Standardabweichungskarte
- Mediankarte

Zur Erstellung von Regelkarten werden z. B. dem laufenden Prozess in gleichen Zeitabständen Stichproben der Anzahl  $n$  nacheinander erzeugter Produkte entnommen und diese bezüglich bestimmter qualitätsrelevanter Parameter untersucht. Die Ergebnisse werden direkt über der horizontal verlaufenden Zeitachse aufgetragen.

Der Sollwert legt die gewünschte Lage des Prozesses fest. Neben der graphischen Darstellung des zeitlichen Streuverlaufes eines Prozesses werden in einer Regelkarte alle streuungsbeeinflussenden Ursachen und Maßnahmen vermerkt (um rückwirkend Zusammenhänge zwischen Prozess und seiner Begleitumstände verstehen zu können). Diese Aufzeichnungen und Auswertung der Prozessdaten ermöglichen ein Verständnis über die Streuung und deren Beeinflussung.

Die Regelkarte enthält Eingriffsgrenzen und Warngrenzen. Grundsätzlich können Eingriffs- und Warngrenzen auf zwei Wegen festgelegt werden:

1. Prozessregelkarte
2. Annahmeregularte

Bei der **Prozessregelkarte** werden Aktions- und Warngrenzen nicht anhand vorgegebener Spezifikationen festgelegt, sondern aus der Kenntnis bereits bekannter und vorher durchgeführter Prozesse abgeleitet (und periodisch angepasst in dem Maße, wie neu hinzugekommene Daten Anlass dazu geben).

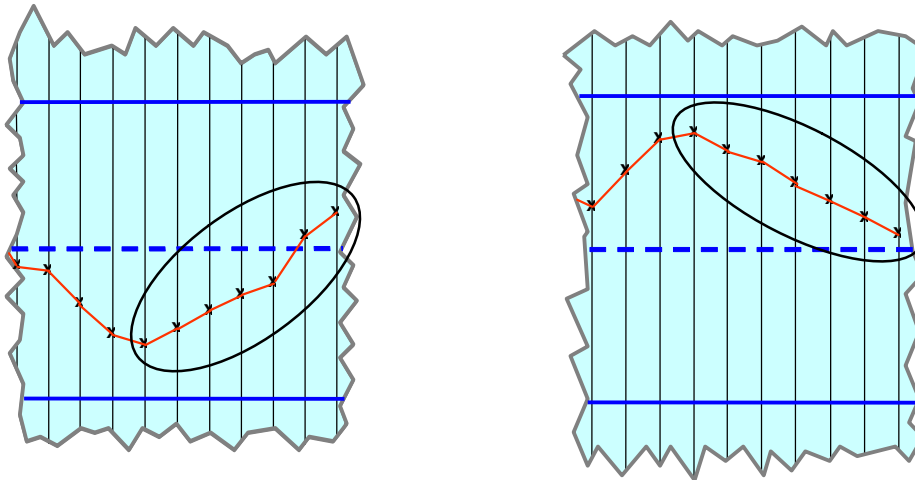
Als Kenngrößen werden Lage- und / oder Streuwerte von qualitätsrelevanten Prozessparametern (z.B. Temperaturen, Drücke, Drehmomente) zugrunde gelegt.

Bei der **Annahmeregularte** werden Aktions- und Warngrenzen anhand vorgegebener Toleranzgrenzwerte definiert (z.B. Zwischen- oder Endproduktspezifikationen wie Wassergehalt, Tablettenhärte, Verunreinigungslevel).

Die Aktionsgrenzen werden in der Regel enger als die Toleranzgrenzwerte gesetzt, um sicherzustellen, dass der Eingriff rechtzeitig erfolgt, damit über den gesamten Prozessverlauf ein spezifikationskonformes Produkt erhalten wird.

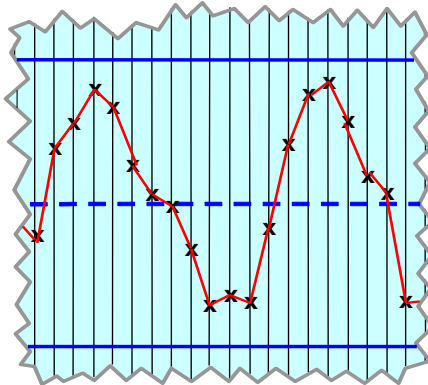
Neben Grenzwertverletzungen können auch andere Abweichungen im Kurvenverlauf beobachtet werden, die einen Eingriff in den Prozess notwendig machen:

- Datentrends (kontinuierlicher Anstieg oder Abfall einer Folge von Kennwerten)
- sog. ‚Runs‘ (eine Folge von Kennwerten liegt ausschließlich über oder unter der Symmetrielinie der Regelkarte)
- Nichtnormalverteilung (z.B. periodischer Verlauf) einer Folge von Kennwerten



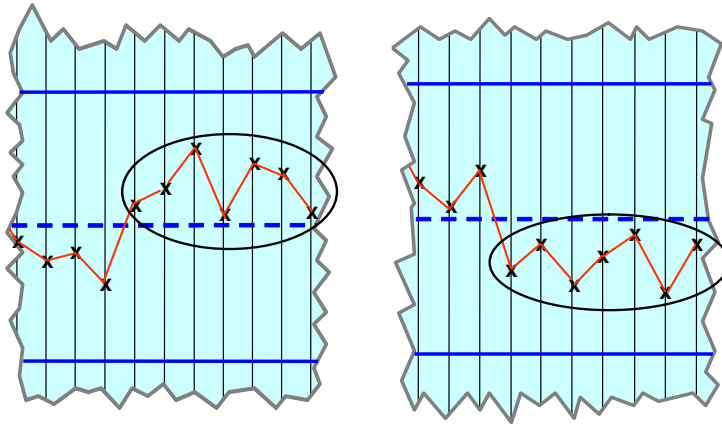
**Trend:** Sieben Messpunkte zeigen eine nahezu lineare Steigung in Richtung einer Grenze, z.B. bei fortschreitendem Werkzeugverschleiß

Abbildung 5: Trend



Ein "**Pattern**" ist ein nicht zufälliger Kurvenverlauf, z.B. das periodische "Schwingen" um den vorgegebenen Mittelwert. Es kann z.B. auf Temperaturschwankungen zurückzuführen sein, die in der Fertigung mal größere, mal kleinere Teile verursachen.

Abbildung 6: Pattern



Befinden sich 7 Messpunkte ober- bzw. unterhalb des vorgegebenen Mittelwerts, ist praktisch ein neuer realer Mittelwert entstanden. Hier wird von einem "Run" gesprochen. Dieser kann z.B. anzeigen, dass ein Stempel einer Tablettenpresse einen Schaden erlitten hat und die Presslinge von nun an größer bzw. kleiner fertigt.

Abbildung 7: Run

## 5.4. Dokumentation

### 5.4.1. Validierungsplan

Vor Beginn der Prozessvalidierung ist ein **Validierungsplan** zu erstellen, der unter Beachtung von Kap. 3.3.3 mindestens folgende Punkte berücksichtigen soll:

#### Angaben zum Produkt

- Spezifikationen des zu untersuchenden Produktes
- zu untersuchende Produkteigenschaften inkl. der analytischen Methoden
- Angaben zur Verpackung

#### Angaben zum Prozess


- Beschreibung des Prozesses (Herstellungsanweisung) inkl. Fließschema
- Risikoanalyse und zu untersuchende kritische Parameter

#### Angaben zu Räumen und Einrichtungen

- Zuordnung zu den Räumen und Einrichtungen, die verwendet werden sollen
- Status der Kalibrierung (Verweis auf entsprechende Dokumentation)
- Hygienestatus

#### Angaben zur Prozessvalidierung

- Beschreibung durchzuführender Tests
- Angaben zum Probenzug (Art, Ort, Zeitpunkt, Anzahl), ggf. Querverweis auf SOP
- Akzeptanzkriterien
- Zeitplan
- Verantwortlichkeiten
- Angaben zur Aufzeichnung und Auswertung der Ergebnisse inkl. der anzuwendenden statistischen Methoden

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 34 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 5.4.2. Validierungsbericht

Die Prozessvalidierung ist in einem **Validierungsbericht** vollständig zu dokumentieren, der mindestens folgende Punkte umfasst:

- Herstellungsprotokoll inkl. der Ergebnisse der Inprozesskontrollen
- Ergebnisse der durchgeführten Validierungstests inkl. festgestellter Abweichungen
- Aus- und Bewertung der Validierung inkl. Schlussfolgerungen für die Routineherstellung, die Änderungskontrolle und die Revalidierung
- Genehmigung/Freigabe durch verantwortliche Person

### 5.5. Revalidierung

Prozesse sind periodisch zu bewerten<sup>13</sup>, ob sie sich noch in einem validierten Status befinden. Wenn in einem betrachteten Zeitraum keine kritischen Änderungen an einem Prozess durchgeführt wurden, kann eine Aus- und Bewertung von Prozess- und Produktdaten dieses Zeitraumes als Revalidierung des Prozesses akzeptiert werden. Eine Auswertung von Qualitätsregelkarten kann insbesondere dann als Revalidierung akzeptiert werden, wenn die Regelkarten die kritischen Produkt- bzw. Prozessparameter betrachten (vgl. auch Kapitel 5.3.5).


Nach Kap. 1.4 des EG-GMP-Leitfadens sollten regelmäßige periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel einschließlich der nur für den Export bestimmten Produkte mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren (Produktqualitätsüberprüfungen). Die Ergebnisse dieser Überprüfungen können für die Revalidierung herangezogen werden.

Die Revalidierung ist im Validierungsrahmenplan (VMP) zu berücksichtigen. Der pharmazeutische Hersteller hat überdies im Rahmen seines Änderungskontrollsystems eigenverantwortlich alle Änderungen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Produktqualität oder Prozesssicherheit zu bewerten und ggf. eine Revalidierung durchzuführen.

Die periodische Revalidierung umfasst eine kritische und nach wissenschaftlichen Prinzipien durchgeführte Bewertung der im Berichtszeitraum angefallenen Prozess- und Produktdaten. Soweit die Bewertung der Daten in einem anderen Kontext, z.B. im Rahmen der jährlichen Produktqualitätsüberprüfungen, vorgenommen wurde, können die entsprechenden Dokumente herangezogen werden.

Die Bewertung der Daten, die daraus gezogenen Schlussfolgerungen und ggf. die davon abgeleiteten Maßnahmen sind in einem Revalidierungsbericht zu dokumentieren. Die dabei zu erstellende Dokumentation soll den in Abschnitt 5.4.2 zum Validierungsbericht ausgeführten Anforderungen entsprechen.

<sup>13</sup> EG-GMP-Leitfaden, Anhang 15, Nr. 45

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 35 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 6. Inspektion der Reinigungsvalidierung

### 6.1. Anlagendesign

Adäquate Reinigungsverfahren sind zu einem erheblichen Maße von der Reinigbarkeit der Produktionsanlagen abhängig. Das hygienische Design von Produktionsanlagen wird dadurch zu einem wichtigen Baustein bei der Sicherstellung geeigneter Reinigungsverfahren. Unter hygienischem Design (Hygienic Design) ist die reinigungsgerechte Gestaltung von Bauteilen, Komponenten und Produktionsanlagen zu verstehen.

Bei der konstruktiven Gestaltung von Produktionsanlagen müssen die Anforderungen an die Reinigbarkeit berücksichtigt werden, so dass alle Bereiche vermieden werden, in denen sich Rückstände ansammeln und eine Gefahr für das Produkt darstellen können. Weiterhin erfordert eine effektive und sichere Reinigung von Produktionsanlagen leicht zu reinigende Komponenten.

Bereits in der Planung einer Produktionsanlage ist zu berücksichtigen, dass eine effektive Reinigung möglich sein muss. Eine Anlage muss so konstruiert sein, dass die produktberührenden Teile für das Reinigungsmittel angemessen zugänglich und nach Reinigung leicht zu trocknen sind. Hierbei sind die speziellen Anforderungen zu berücksichtigen, die sich aus Produkt (z.B. chemisch-physikalische Eigenschaften) und Anlagen (Aufbau: z.B. Rohrleitungssysteme, Ansatzbehälter, Rundläufer, Siebe, Pressen, Dichtungen, Eigenschaften: z.B. Rauigkeit) ergeben.

Ein adäquates Anlagendesign ist insbesondere in der sterilen Verfahrenstechnik eine essentielle Voraussetzung für eine sichere sowie möglichst lange kontaminationsfreie Produktion.

Für die erfolgreiche Durchführung einer Reinigungsvalidierung ist es erforderlich, alle Bauteile einer Anlage hinsichtlich ihrer Reinigbarkeit einschätzen zu können. Für diese Risikoanalyse steht die Norm ISO 14159 „Sicherheit von Maschinen - Hygieneanforderungen an die Gestaltung von Maschinen“ zur Verfügung /8/, die für eine Einteilung von Einzelkomponenten in Hygieneklassen angewendet werden kann. Sie dient auch als Hilfsmittel zur richtigen Auswahl von Komponenten und Anlagen und kann im Rahmen einer Anlagenqualifizierung berücksichtigt werden.


Bei der hygienegerechten Gestaltung von Produktionsanlagen spielen die Werkstoffe und die Oberflächenbeschaffenheit eine wichtige Rolle. Die richtige Wahl der Werkstoffe stellt sicher, dass keine nachteiligen Auswirkungen durch Reaktionen zwischen Werkstoff, Produkt und Reinigungsmedien auf das Produkt erfolgen. Die geeignete Bearbeitung der Oberfläche unterstützt die Reinigbarkeit und ist daher mitentscheidend für die Reduzierung von Reinigungszeiten, -zyklen und -kosten. Erhebliche Probleme bei der Reinigung der Anlage entstehen z.B. durch

- mangelnde Oberflächenglätte,
- schlechte Ausführung von Schweißnähten,
- Stufen oder Rücksprünge durch fehlerhafte Zentrierungen oder
- mechanisch und chemisch ungeeignete Elastomere in Dichtungsstrukturen.

In Rohrleitungen finden sich häufig nachträgliche Einbauten (z.B. Sensoren) oder Erweiterungen (z.B. Stichleitungen). Diese können ein Strömungsproblem darstellen und die Reinigbarkeit erschweren. Gleiches gilt für Rohrleitungsführungen mit häufigen Richtungsänderungen, da sich hierbei Bereiche mit Totwasserzonen bilden können, die nicht vollständig abgereinigt werden können.

Ein zentraler Grundsatz des hygienischen Designs ist es auch, so weit wie möglich auf Dichtungen zu verzichten. Dichtungen führen zu Spaltbildungen, in denen sich Produktreste und Mikroorganismen ablagern können. Reinigungs- und Sterilisationsmaßnahmen können in Spalten nur unzureichend eindringen.

Anlagen sollten grundsätzlich selbstentleerbar sein. Dies ist auch bei nachträglichem Einbau von Komponenten, wie z.B. Sensoren, zu berücksichtigen.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 36 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 6.2. Reinigungsverfahren

### 6.2.1. Manuelle Verfahren

Manuelle Reinigungsverfahren sind stark von der jeweiligen Person abhängig, die die Reinigung durchführt. Ausführliche Verfahrensanweisungen, die die Reinigung beschreiben, regelmäßige Unterweisungen über kritische Aspekte bei der Reinigung sowie Planung und Überwachung der Reinigungsdurchführung sind die wesentlichen Voraussetzungen dafür, dass manuelle Reinigungs-  
gen erfolgreich durchgeführt werden können.

Um die Reproduzierbarkeit manueller Reinigungsverfahren zu gewährleisten, ist es erforderlich, im Rahmen von Schulungen ein Problembewusstsein für die kritischen Variablen einer Reinigung zu schaffen. Reinigung wird oft als niedrige oder lästige Tätigkeit innerhalb des Produktionsalltages angesehen. Daher sind für den Reinigungserfolg nicht nur das Wissen über eine ordnungsgemä-  
ße Reinigung, sondern auch die richtige Einstellung (Arbeitsmotivation) für den Erfolg der Reini-  
gung entscheidend. Die Tatsache, dass manuelle Reinigungen oft von Leasingfirmen mit häufig wechselndem Personal durchgeführt werden, gibt Anlass, der Schulung externen Personals be-  
sondere Beachtung zu schenken.

Häufig muss vor der manuellen Reinigung die betreffende Ausrüstung in einzelne Bauteile zerlegt werden. Schematische Darstellungen/Zeichnungen sind bei der korrekten Demontage der Ausrüs-  
tung hilfreich und weisen gleichzeitig auf kritische Bereiche hin, in denen sich versteckt Rückstän-  
de ablagern können (z.B. Rohrstützen oder Dichtungsmanschetten).


Die Dauer der Reinigung und die Reihenfolge der einzelnen Schritte bei mehrstufigen Reinigungs-  
verfahren müssen unmissverständlich geregelt sein. Hilfsmittel, wie Tücher, Schwämme oder  
Bürsten, unterliegen einem Verschleiß. Sie dürfen, wenn nicht ohnehin Einmalprodukte, nur eine  
schriftlich begrenzte Zeit eingesetzt werden, damit sie nicht selbst ein Kontaminationsrisiko dar-  
stellen.

Reinigungsmittel müssen exakt spezifiziert werden. Bei Verdünnungen von Reinigungsmitteln  
muss sichergestellt sein, dass die Herstellungsvorschrift des Herstellers beachtet wird.

Die für die Reinigung verantwortliche Person sollte erkennen können, ob eine Reinigung erfolg-  
reich abgeschlossen wurde, entweder durch eigene optische Kontrolle oder weitergehende analy-  
tische Überprüfungen.

In einer Vorwäsche wird nach der Demontage der gröbste Schmutz meistens unter einem Was-  
serstrahl so weit entfernt, dass keine größeren Rückstände mehr festzustellen sind. Diese Vorwä-  
sche ist von entscheidender Bedeutung für die darauf folgende Hauptwäsche, denn sie schafft  
einheitliche Ausgangsbedingungen und gewährleistet so die Reproduzierbarkeit der Hauptwäsche.

In der Hauptwäsche kommen üblicherweise saure oder basische Reinigungssubstanzen zum Ein-  
satz, die vor Verwendung auf die erforderliche Konzentration verdünnt werden müssen. Hierfür  
müssen verständliche Herstellungsanweisungen sowie geeignete Hilfsmittel (Löffel, Spatel, Mess-  
becher) am Arbeitsplatz zur Verfügung stehen. Wenn die Wassertemperatur für die Reinigung ei-  
ne Rolle spielt, muss vor Ort auch eine diesbezügliche Messmöglichkeit bestehen. Die nach der  
Hauptwäsche auf der Oberfläche verbliebene Waschlösung enthält das Reinigungsmittel und Res-  
te des gelösten Produktrückstandes. Sie muss im Folgenden durch eine definierte Anzahl von  
Spülgängen entfernt werden. Ziel dieser Spülgänge ist es, durch zunehmende Verdünnung auf  
der Ausrüstungsoberfläche eine Rückstandskonzentration zu erreichen, die unterhalb des zulässi-  
gen Grenzwerts liegt.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 37 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Dabei zeigt die Erfahrung, dass mehrere Spülgänge mit weniger Spülwasser wirksamer sind als ein oder zwei Spülgänge mit viel Spülwasser. Bis auf den letzten Spülgang kann die gesamte Reinigung mit Trinkwasser durchgeführt werden. Der letzte Spülgang sollte mit der Wasserqualität durchgeführt werden, die auch in der Arzneimittelherstellung verwendet wird, also in der Regel gereinigtes Wasser (*Aqua purificata*) oder in der Sterilherstellung Wasser für Injektionszwecke, ggf. hochgereinigtes Wasser (*Aqua ad iniectabilia / Aqua valde purificata*). Die Temperatur des letzten Spülwassers ist in der Regel nicht kritisch, denn die Funktion des letzten Spülganges ist es, eine abschließende Verdünnung von bereits gelösten Rückständen vorzunehmen. Für Trocknungszwecke im Anschluss des Spülvorganges kann es aber von Vorteil sein, heißes Wasser einzusetzen.

### 6.2.2. Automatische Verfahren

Hinsichtlich der Standardisierbarkeit und der Reproduzierbarkeit des Verfahrens - beides wichtige Aspekte der Validierung - ist die automatisierte Reinigung gegenüber der manuellen Reinigung eindeutig im Vorteil. Verfahrensparameter wie die Dauer einer Reinigungsphase, Temperatureinstellungen, Sprühdruk und Reinigungsmitteldosierungen sind im Programmablauf definiert und damit bei störungsfreiem Betrieb der Anlage auch reproduzierbar. Außerdem ist die Kontinuität der Reinigung gewährleistet.

Allerdings ist zu bedenken, dass automatisierte Reinigungsverfahren für den Anwender von außen oft nur schlecht inspizierbar sind, da es sich in der Regel um größere und geschlossene Systeme handelt. Für automatisierte Reinigungsverfahren (CIP-Systeme) sind insbesondere die programmierten Verfahrensparameter (z.B.: Druck, Temperatur, Zeit, Reihenfolgen) festzulegen. Das Reinigungsprogramm ist zu versionieren, vor unberechtigtem Zugriff zu schützen (z.B. über Passwortsicherung) und zu archivieren. Zu Inspektionszwecken muss ein lesbarer Ausdruck des Reinigungsprogramms erstellt werden können. Änderungen an dem Reinigungsprogramm (z.B. Parameter, Abläufe) müssen retrospektiv nachvollziehbar sein (Audit trail). Bei speicherprogrammierbaren Steuerungen (SPS) ist zu beachten, dass der geräteinterne Speicher oftmals nur Daten einer begrenzten Zeitdauer archivieren kann, sodass es erforderlich ist, die Daten auf ein anderes Speichermedium zu übertragen.

Vollautomatische Reinigungssysteme (CIP-Systeme) sind stationäre Anlagen, die fest in die Produktionsanlage integriert sind. Dies erfordert, dass alle relevanten Prozesse und Produkte berücksichtigt werden, damit die Reinigungsprogramme und die Ausrüstung des CIP-Systems darauf eingestellt werden können. Die Produktionsanlage selbst muss von vornherein so konstruiert sein, dass sie für CIP-Reinigungen geeignet ist. Ausfahrbare Reinigungsdüsen und wandständige Sensoren sind dabei Stand der Technik. Notwendige Spalten, Bullaugen oder Stutzen müssen so eingebaut werden, dass sie vom CIP-System erreicht werden. Dadurch, dass das CIP-System nicht montiert und demontiert werden muss, ist ein Arbeiten im geschlossenen System möglich, was insbesondere aus Gründen der Arbeitssicherheit (Umgang mit starken Säuren/Laugen!) von Vorteil ist. Dies bedeutet aber oft, dass der Reinigungsvorgang nicht mehr optisch verfolgt werden kann. Es müssen daher an geeigneten Stellen Probenahmemöglichkeiten für die Untersuchung des Waschwassers vorgesehen werden. Wo notwendig, sollte der Einbau von Bullaugen in Erwägung gezogen werden.

In CIP-Systemen wird die Reinigungslösung automatisch hergestellt, ggf. filtriert, erhitzt und durch Pumpen mit erhöhtem Druck über Sprühdüsen auf der Anlagenoberfläche verteilt. Über verschiedene Überwachungseinrichtungen werden u. a. Flussrate und Temperatur des Reinigungsmediums, Konzentration der Detergentien und die Waschzeit kontrolliert und ggf. reguliert. Die Funktionstüchtigkeit aller kritischen Mess-, Steuer- und Regeleinrichtungen des CIP-Systems muss im

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 38 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ) überprüft werden. Kritische Messfühler sind regelmäßig zu recalibrieren.

Hauptaufgabe eines CIP-Reinigungssystems ist es, die Reinigungslösung mit dem richtigen Druck und der richtigen Durchflussmenge auf die gesamte Produktionsoberfläche zu leiten. Dabei kommt der oder den Sprühkugel(n) eine besondere Bedeutung zu. Sie können statisch oder drehbar ausgeführt sein. Das Hauptmerkmal der Sprühkugel entspricht einer festen Blende. Je mehr der Druck zunimmt, desto größer wird die Durchflussmenge. Wird jedoch der Druck über eine bestimmte Grenze hinaus erhöht, hat dies die Zerstäubung des Reinigungsmediums zur Folge. Anstelle einer Strahlreinigungslösung, die an die Oberfläche der Anlage gelangt, entsteht nun eine feine Sprühwolke, die keine optimale Verteilung des Reinigungsmediums mehr zulässt.

In größeren Gebäuden müssen die Reinigungsmedien große Entfernungen und Höhenunterschiede über lange Leitungssysteme zurücklegen. Bei langer Standzeit und der warmen Umgebungstemperatur der Technikräume kann besonders in Leitungen Keimwachstum auftreten, was im ungünstigsten Fall zu Kontaminationen in der Produktionsanlage führen kann.

Je nach Größe und Lage der zu reinigenden Anlage treten statische und dynamische Druckverluste auf, die durch die Funktionssteuerung der Pumpe(n) der CIP-Anlage ausgeglichen werden müssen. Bei starken Unterschieden der Drücke zwischen einzelnen Reinigungsanlagen können falsch festgelegte Sollwerte für die Druckregelung entweder zu geringen Durchflussmengen, bedingt durch niedrigen Einlassdruck am Reinigungsgerät oder zu hohen Durchflussmengen und damit zur oben beschriebenen Zerstäubung an der Sprühkugel führen. Die Sollregulierung der Pumpenleistung muss aus diesem Grunde die unterschiedlichen Reinigungswege und -anlagen berücksichtigen, d.h., sie muss variabel festgelegt werden.


Auch ist sicherzustellen, dass die verwendeten CIP-Medien nicht unbeabsichtigt aus dem Reinigungskreislauf in die Ansatzbehälter zurückfließen.

Von mehreren Produktionsanlagen gemeinsam genutzte Reinigungskreisläufe sind stets kritisch zu hinterfragen. Gleiches gilt für sogenannte Stapelreinigungen, bei denen das Spülwasser in einem isolierten Tank gesammelt und für eine weitere Reinigung, ggf. unter erneutem Zusatz von Detergentien, verwendet wird. Hierbei besteht das Risiko, dass Produktionsreste in einem Teil der CIP-Anlage zurückbleiben und bei der nächsten Reinigung in eine andere Anlage gelangen können. Besonders sollte auf eine Trennung der Schritte der Vor- und Hauptreinigung von dem letzten Spülgang, der üblicherweise mit gereinigtem Wasser durchgeführt wird, geachtet werden.

Nachfolgend werden wesentliche Designaspekte bei CIP-Anlagen aufgelistet:

- Vermeidung von Kreuzkontamination durch Trennung der Reinigungskreisläufe
- Gewährleistung der Leckagesicherheit (Ausführung von Ventilen)
- getrennt sterilisierbare Leitungsabschnitte
- Onlineüberwachung der CIP-Medienherstellung und -verteilung
- druckfeste, sterilisierbare Ausführung der Bereiche der Endreinigung
- Ausnutzung der Restwärme nach der Sterilisation (Drying in Place)
- variable Funktionssteuerung der Pumpen über Frequenzumformer
- Durchflussmessung mittels Massedurchflussmess- und Ultraschallmessgeräten

Eine Reinigungsvalidierung von automatisierten Reinigungsverfahren (CIP-Systeme) setzt eine Qualifizierung der einzelnen Teile des CIP-Reinigungssystems voraus.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 39 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Überprüfung der Funktionsfähigkeit des CIP-Systems sollte die nachfolgend aufgelisteten Punkte berücksichtigen:

- Füllstandsmessung der Lagertanks
- Kalibrierung der Temperatur- und Drucksensoren
- korrekte Ansteuerung von Ventilen
- Kontrolle auf Dichtigkeit des Systems
- Kontrolle der Heizung
- Kontrolle der Pumpenfunktionen
- Bestimmung der Flussraten

### 6.2.3. Riboflavinbestimmung

Die Bestimmung des Riboflavinrückstandes nach einer Reinigung kann aufgrund seiner Unbedenklichkeit und guten Detektierbarkeit (fluoreszierenden Eigenschaften unter UV-Licht) im Rahmen der Qualifizierung von Waschmaschinen und CIP-Systemen angewandt werden.

Um die grundsätzliche Reinigbarkeit von Geräten belegen zu können, werden die zu reinigenden Geräte mit einer Riboflavinlösung (5%ig) besprüht und dem Standard-Reinigungsprogramm unterzogen. Anschließend erfolgt die Kontrolle mit einer UV-Lampe auf sichtbare Rückstände und/oder Untersuchung der entnommenen Proben (vgl. Kap. 6.5.1).

Die Gehaltsbestimmung kann beispielsweise mittels Photometrie (spezifische Absorption bei 444 nm:  $A\ 1\%/1\text{cm} = 328$ ) erfolgen (siehe Monographie zu Riboflavin in Ph. Eur)

### 6.2.4. Reinigungsanweisung


Für alle Anlagen sollen Reinigungsverfahren festgelegt werden. Dabei sind mindestens folgende Punkte schriftlich zu regeln:

- Verantwortlichkeiten für die Durchführung und Überwachung der Reinigung,
- Liste der Produkte und zu reinigende Anlagen/Anlagenteile,
- Anwendungsbereiche des Reinigungsverfahrens: z.B. wasser- oder nicht wasserlösliche Produktrückstände, Reinigung zwischen gleichartigen oder verschiedenen Produkten,
- Reinigungsmittel und Hilfsmittel (z.B. Bürsten, Vliese, Pumpen),
- Reinigungs- und Einwirkzeiten,
- Art und Zeitdauer der Trocknung nach der Reinigung,
- Schutz vor äußeren Einflüssen nach der Reinigung (z.B. Abdecken durch Hauben),
- Häufigkeit der Reinigung und maximal zulässige Standzeiten: Produktionsende-Reinigungsbeginn bzw. Reinigungsende-Produktionsbeginn,
- Kontrolle der Reinigung
- Hinweise zur eventuellen Nachreinigung,
- Dokumentation der Reinigung.

Für automatisierte Reinigungsverfahren (z.B. CIP-Systeme) sind die Verfahrensparameter festzulegen.

### 6.3. Risikoanalyse

Voraussetzung für die Risikoanalyse ist ein festgelegtes Reinigungsverfahren mit definiertem Reinigungsziel (Akzeptanzkriterien). Sie soll den Einfluss von produkt-, anlagen- und prozessbezogenen Parametern auf das Reinigungsziel bewerten:

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 40 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### Produktbezogene Parameter

- Löslichkeiten von Inhaltsstoffen (inkl. Abbauprodukten aus der Herstellung)
- Neigung des Produktes zur Bildung von Verkrustungen
- Farbe

#### Anlagenbezogene Parameter

- Zugänglichkeit produktberührender Oberflächen (Abwesenheit von Toträumen)
- Adsorptions- und Absorptionsphänomene an Oberflächen

#### Parameter des Reinigungsverfahrens

- CIP-Verfahrensparameter (z.B. Temperatur, Sprühdruk, Zeit)
- Variablen manueller Reinigungsverfahren (z.B. Reinigungsdruck, Geschwindigkeit, Reihenfolge)

Diese Aufzählung ist nicht abschließend.

Als Ergebnis der Risikoanalyse ist es zulässig, Anlagen mit vergleichbarem Design und Produkte mit vergleichbaren chemisch-physikalischen Eigenschaften jeweils in Gruppen zusammenzufassen (bracketing) und nach dem worst case-Prinzip einen Vertreter je Gruppe als Validierungsobjekt zu bestimmen. Diese Auswahl ist zu begründen und zu dokumentieren.

Bei Anwendung dieser Hilfsmittel muss gewährleistet sein, dass für jedes neue Produkt eine nachvollziehbare Beurteilung erfolgt, ob es durch die bisher vorhandenen Klassifizierungen und dementsprechend anzuwendenden Reinigungsschritte ausreichend erfasst wird.

## **6.4. Akzeptanzkriterien**

Vor Beginn der Validierung sind Akzeptanzkriterien zu definieren. Dabei müssen für folgende Parameter Grenzwerte festgelegt werden:

- Rückstände aus dem Vorprodukt
- Rückstände der Reinigungsmittel
- Mikrobiologischer Status

### **6.4.1. Rückstände aus dem Vorprodukt**

Akzeptanzkriterien für die Rückstandsmenge aus dem Vorprodukt werden mit verschiedenen Methoden festgelegt:

#### Sichtbare Reinheit (Visually Clean-Kriterium):


Die Oberfläche der Anlage muss nach der Reinigung sichtbar sauber sein. Feststoffe auf Oberflächen sind bis zu einer gewissen flächenbezogenen Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] erkennbar. Die Festlegung des Grenzwertes durch den Hersteller muss nachvollziehbar sein.

#### Dosiskriterium:

Es darf nicht mehr als ein Tausendstel (1/1000) der therapeutischen Tagesdosis des Vorproduktes als Rückstand in der maximalen therapeutischen Tagesdosis des Folgeproduktes zu finden sein.

#### Mengenkriterium:

Es dürfen nicht mehr als 10 ppm (m/m) des Wirkstoffs des Vorproduktes im Folgeprodukt enthalten sein.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 41 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### 6.4.2. Rückstände der Reinigungsmittel

Akzeptanzkriterium ist die maximal tolerierbare Verschleppung (maximal aceptable carry over, **MACO**) eines definierten Reinigungsmittels in die Charge des Folgeprodukts:

Häufig ist die genaue Zusammensetzung des Reinigungsmittels dem Anwender nicht bekannt, da diese vom Hersteller des Reinigungsmittels geheim gehalten wird. In diesen Fällen soll der Inhaltsstoff mit der höchsten Toxizität als Leitsubstanz inkl. seines **LD<sub>50</sub>**-Wertes [mg/kg Körpergewicht] benannt werden. Man geht davon aus, dass bei  $\frac{1}{10000}$  der **LD<sub>50</sub>**-Dosis/Tag toxische Effekte nicht mehr zu beobachten sind.

Aus der LD<sub>50</sub> lässt sich demnach ein **NOEL** (no observed effect level) ableiten:

**NOEL** = LD<sub>50</sub> x 0,0005 [mg Rückstände aus Reinigungsmittel/kg Körpergewicht/Tag]

Die maximal tolerierbare tägliche Einnahmemenge (aceptable daily intake, **ADI**) in peroralen Zubereitungen beträgt aus Sicherheitsgründen um  $\frac{1}{1000}$  des NOEL-Wertes:

**ADI** = 0,001 x NOEL [mg Rückstände aus Reinigungsmittel/kg Körpergewicht/Tag]

Der ADI-Wert bestimmt die Höhe der **MACO** der Rückstände aus Reinigungsmittel in die Charge des Folgeproduktes:

$$\text{MACO} = \frac{\text{ADI} \times \text{Chargengröße des Folgeproduktes}}{\text{maximale Tagesdosis des Folgeproduktes}} \text{ [mg]}$$

#### 6.4.3. Mikrobiologischer Status

Für die produktberührenden Oberflächen sind Grenzwerte [KBE/cm<sup>2</sup> Oberfläche] festzulegen.

### 6.5. Überprüfung des Reinigungserfolgs

#### 6.5.1. Methoden der Probennahme

Zwei Methoden der Probennahme sind je nach Anlage und Produkt üblich:

- Die direkte Probennahme (Swab-Test) und
- die indirekte Probennahme (Rinse-Test).


Neben der Methode der Probennahme ist auch ihr Zeitpunkt von erheblicher Bedeutung für ihre Aussagekraft. Dies gilt insbesondere für solche Reinigungsverfahren, die in mehreren Stufen durchgeführt werden. Die Probennahme soll sicherstellen, dass die Effektivität jeder Reinigungsstufe nachgewiesen wird.

Nach ungenügenden Trocknungsvorgängen kann es zu vermehrtem Keimwachstum auf der Anlage kommen. Auch hierbei ist der Zeitpunkt der Probennahme für die Bestimmung der Oberflächenkeimzahl entscheidend.

Die nach der Probennahme durchzuführende quantitative Bestimmung der Rückstände setzt validierte analytische Methoden voraus.

Die Produktion einer Placebo-Charge zum Nachweis von Rückständen im Folgeprodukt ist als ausschließliche Methode nicht akzeptabel:

- Es ist nicht gewährleistet, dass alle Rückstände von der Anlagenoberfläche auf die Placebo-Charge übertragen werden.
- Rückstände verteilen sich im Allgemeinen nicht gleichmäßig auf die Charge.
- Die Verdünnung der Rückstände in der Placebo-Charge kann zu analytischen Problemen führen.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 42 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 6.5.1.1. Direkte Probennahme (Swab-Test)

Diese Methode ist generell geeignet, wenn die Anlagenteile wie Rührwerke, Abstreifer, Stempel etc. zugänglich sind. Mit einem geeigneten Material (z.B. Watte, Filtermaterial, Verbandstoff) wird eine definierte Oberfläche (z.B. 100 cm<sup>2</sup>), mit einem für die nachzuweisende Substanz geeigneten Lösungsmittel abgerieben. Nach Extraktion kann der Rückstand, bezogen auf eine bestimmte Oberfläche, berechnet werden.

Der Vorteil der Methode ist, dass auch schwerlösliche Rückstände, wie Verkrustungen, erfasst werden. Die Nachteile liegen in ihrer geringen Reproduzierbarkeit. Das die Probennahme durchführende Personal muss gut in die Technik eingewiesen werden, um die individuellen Einflussmöglichkeiten auf die Methode zu minimieren. Das Verfahren ist in einer Anweisung exakt zu beschreiben.

### 6.5.1.2. Indirekte Probennahme (Rinse-Test)

Diese Methode ist besonders geeignet für nicht gut zugängliche Oberflächen, z. B. Ventile oder lange Leitungen. Voraussetzungen sind, dass sich das Produkt im Spülmedium gut löst (Löslichkeitsuntersuchungen!) und die Anlagenoberfläche mit dem Spülmedium vollständig benetzbar ist. Wenn nicht oder nicht ausreichend benetzbare Oberflächen (z.B. Flansche, Gewinde, Schweißnähte und Toträume) nicht auszuschließen sind, kann aus der Abwesenheit von Rückständen im letzten Spülmedium nicht zwingend geschlossen werden, dass die Anlagenoberfläche frei von Produktresten ist.

## 6.5.2. Spezifische Verfahren

Geeignete analytische Methoden werden für die substanzgenaue Bestimmung von Rückständen und Kontaminanten eingesetzt. (Aufgrund der Vielfalt der spezifischen Verfahren wird darauf verzichtet, sie in diesem Dokument detailliert zu beschreiben.)

Diese Analysenmethoden sollten zum einen geeignet sein, diese Substanzen spezifisch zu erfassen und eine Empfindlichkeit aufweisen, die den vom pharmazeutischen Hersteller festgelegten akzeptablen Grad an Sauberkeit entspricht. (Die in Kapitel 7 definierten Anforderungen gelten analog.)

Spezifische Verfahren sind unspezifischen Verfahren vorzuziehen.


## 6.5.3. Unspezifische Bestimmungsverfahren

### 6.5.3.1. Allgemein

Unspezifische Methoden können eingesetzt werden, wenn sichergestellt ist, dass die Zielverbindungen / Zielparameter sich in ausreichender Weise mit der Methode bestimmen lassen. Zwingend erforderlich für die Bewertung der Ergebnisse ist es daher, diese zu definieren und dafür entsprechende Toleranzgrenzen festzulegen.

Für die unspezifischen Methoden ist der Nachweis zu erbringen, dass sie sowohl geeignet als auch empfindlich genug sind. Analog den spezifischen Methoden gelten die gleichen methodischen Anforderungen. Dazu gehören:

- Gewährleistung eines zuverlässigen Nachweises/Eignung der Methodik für die erwarteten Kontaminanten,
- Bestimmung der Wiederfindungsrate /Linearität,
- Bestimmung der Nachweisgrenze,
- Bestimmung der Selektivität,
- Bestimmung der Genauigkeit/Präzision

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 43 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Unspezifische Parameter, die häufig zur Bewertung von Methoden und Verfahren herangezogen werden, sind TOC, Oberflächenspannung und Leitfähigkeit.

#### 6.5.3.2. Leitfähigkeit

Die Bestimmung der Leitfähigkeit kann im Rahmen der Reinigungsvalidierung erfolgen, wenn die möglichen Verunreinigungen als Kationen bzw. Anionen (z.B.: Salze, Tenside, dissoziierte organische Verbindungen) vorliegen.

Die Messung der Leitfähigkeit ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) erfolgt mit einem Konduktometer (siehe 2.2.38 Ph. Eur., Widerstandsmessung einer Flüssigkeitssäule zwischen 2 Elektroden).

Zu beachten ist, dass der Leitwert der Untersuchungsprobe auch durch den  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Spülwassers beeinflusst wird.

#### 6.5.3.3. Messung der Oberflächenspannung

Wenn Stoffe verwendet werden, welche die Oberflächenspannung herabsetzen (z. B. Tenside, Saponine), kann auch eine Messung dieses Parameters zum Nachweis für den Reinigungserfolg in Betracht gezogen werden.

Die Messung der Oberflächenspannung ( $\text{mN}/\text{m}$ ) kann mit einem Tensiometer oder der Kapillarsteigemethode erfolgen (vgl. auch /10/).

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

#### 6.5.3.4. Bestimmung des TOC-Wertes

Die Bestimmung des TOC-Gehaltes wird sowohl im Zuge der Reinigungsvalidierung als auch zum routinemäßigen Monitoring von Rückständen eingesetzt.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, lässt sich diese Methode mit anderen konventionellen Verfahren, z.B. Messung der Leitfähigkeit oder der Oberflächenspannung, kombinieren.


Bei der TOC-Bestimmung wird der gesamte in der Probe befindliche organische Kohlenstoff quantitativ bestimmt (vgl. auch Ph. Eur. 2.2.44.). Somit lassen sich mit dieser Methode neben Restmengen der Reinigungs- und Desinfektionsmittel auch Rückstände aus dem Vorprodukt (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel) bestimmen, auch wenn diese sich unter Reinigungsbedingungen zersetzen.

Die Probennahme für die TOC-Bestimmung kann sowohl indirekt (Rinse-Test, letztes Spülwasser) oder direkt durch Beprobung der Oberfläche (Swab-Test mit und ohne Lösungsmittel) erfolgen.

Die TOC-Bestimmung wird vorrangig für wasserlösliche Substanzen eingesetzt; es gibt jedoch bereits Methoden zur lösungsmittelfreien Probennahme und TOC-Feststoffanalytik. /3/

Ergebnis der TOC-Bestimmung ist der Gesamtgehalt an organischen Kohlenstoff, ohne dabei einzelne Substanzbereiche (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Reinigungsmittel) zu unterscheiden.

Sowohl der TOC-Gehalt als auch die Toleranzgrenzen sind messsystemabhängig (bei Wischtests auch mitarbeiterabhängig). Die Festlegung der Vorgehensweise und der Grenzwerte sind nachvollziehbar zu dokumentieren.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 44 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 6.6. Dokumentation

### 6.6.1. Validierungsplan

Vor jeder Reinigungsvalidierung ist ein Validierungsplan zu erstellen, der unter Beachtung von Kap. 3.3.3 mindestens folgende Punkte enthalten soll:

- Beschreibung des Reinigungsverfahrens oder entsprechender Querverweis
- Risikoanalyse oder entsprechender Querverweis
- Validierungsumfang (z.B. Produkt- und Anlagengruppen, Vorgehensweise)
- Akzeptanzkriterien
- Probenahmeverfahren
- Prüfverfahren (oder entsprechender Verweis)
- Überprüfung von Zeitparametern (z.B. Standzeiten, Einwirkzeiten, Trocknungszeiten)
- Zeitplan für die Validierung
- Festlegung des erforderlichen Aufwandes (z.B. Personal, Material)
- Mitgeltende Anweisungen
- Anforderungen an die Dokumentation


### 6.6.2. Validierungsbericht

Die Ergebnisse der Reinigungsvalidierung sind in einem Validierungsbericht zu dokumentieren. Der Bericht soll mindestens enthalten:

- Ergebnisse der durchgeführten Validierungsuntersuchungen
- Dokumentation von Abweichungen und deren Bewertung
- Bewertung der Untersuchungsergebnisse
- Konsequenzen aus der Bewertung
- bei erfolgreicher Validierung: formelle Freigabe des Reinigungsverfahrens durch den Verantwortlichen

## 6.7. Revalidierung

Revalidierungen sind regelmäßig durchzuführen. Änderungen der Reinigungsanweisungen (z.B. Zusammensetzung des Reinigungsmittels, Erweiterung der Produktpalette, zu reinigenden Anlagen) sind hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den Validierungsstatus zu bewerten. Ggf. ist eine erneute Validierung durchzuführen.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 45 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 7. Inspektion der Validierung analytischer Methoden

### 7.1. Allgemeine Anforderungen

Prüfverfahren müssen dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Sie sind genau zu beschreiben und müssen vor der vorgesehenen Anwendung validiert sein.

Soweit in der Zulassungsdokumentation keine Festlegungen getroffen sind, darf ein im Arzneibuch beschriebenes Prüfverfahren für eine Substanz durch ein anderes Prüfverfahren ersetzt werden.

Es ist jedoch sicherzustellen, dass auch mit dem neuen Prüfverfahren eindeutig entschieden werden kann, ob die Substanz den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen würde, wenn die offiziellen Methoden angewendet würden.

Gefordert werden ein Validierungsplan und ein Validierungsbericht für jedes Verfahren.

### 7.2. Akzeptanzkriterien

Aufgrund der unterschiedlichen Problemstellungen (Matrix, Aufarbeitung, Wirkstoffgehalt) gelten die nachfolgend genannten Anforderungen an Kenngrößen analytischer Methoden als Richtwerte. Bei Prüfmethode von zugelassenen Fertigarzneimitteln ist als Akzeptanzkriterium die Spezifikation zugrunde zu legen, welche die zuständige Behörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens akzeptiert hat.

### 7.3. Musterziehung

Das Verfahren der Musterziehung ist nicht notwendigerweise Bestandteil der analytischen Validierung. Ein analytisches Ergebnis kann jedoch nur verlässlich sein, wenn die Probe repräsentativ ist.

Die Entnahme von Prüfmustern muss nach einer schriftlichen Anweisung erfolgen. Hierin sind die Art der Musterziehung sowie die Menge des Probenmaterials festzulegen. Zu beachten ist bei der Musterziehung:

- Die Probenmenge muss in einem repräsentativen Verhältnis zur Chargengröße stehen.
- Die Art des Probenmaterials (mögliche Inhomogenität) muss berücksichtigt werden.
- Die Menge der Probe muss für die Analytik ausreichend sein.
- Bei der Probenziehung muss eine Kontaminationsgefahr möglichst ausgeschlossen werden (gilt sowohl für die Probe als auch für das Gebinde, das bei der Probennahme verletzt wurde).
- Gebinde, aus denen Proben entnommen wurden, müssen entsprechend gekennzeichnet werden. Eine ausschließliche Zuordnung im Probenahmeprotokoll ist nur zulässig, wenn die betroffenen Gebinde eindeutig (z.B. über eine entsprechende Nummerierung) identifizierbar sind.

### 7.4. Validierungsumfang

#### 7.4.1. Überblick

Abbildung 8 gibt an, welche analytischen Kenngrößen in Abhängigkeit der Art der Bestimmung relevant sind.

Werden bei der Validierung einer Prüfmethode weniger analytische Kenngrößen spezifiziert, muss dies angemessen begründet werden. Bei zugelassenen Fertigarzneimitteln kann davon ausge-

gangen werden, dass die zuständige Behörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens den Validierungsumfang auf Vollständigkeit und sachliche Richtigkeit hin geprüft hat.<sup>14</sup>

Art der Bestimmung / Kenngröße	Identifizierung	Verunreinigungen, quantitativ	Verunreinigungen, qualitativ	Gehaltsbestimmung
<b>Richtigkeit</b>	nein	ja	nein	ja
<b>Wiederholbarkeit</b>	nein	ja	nein	ja
<b>Vergleichbarkeit</b>	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	ja <sup>2)</sup>
<b>Spezifität<sup>1)</sup></b>	ja	ja	ja	ja
<b>Nachweisgrenze</b>	nein	nein	ja	nein
<b>Bestimmungsgrenze</b>	nein	ja	nein	nein
<b>Linearität</b>	nein	ja	nein	ja
<b>Linearer Bereich (Arbeitsbereich)</b>	nein	ja	nein	ja
<b>Robustheit</b>	nein	ja	ggf.	ja

<sup>1)</sup> Bei fehlender Spezifität kann ein zweites geeignetes (z.B. selektives) Analysenverfahren ergänzend Anwendung finden

<sup>2)</sup> In Fällen, in denen die externe Vergleichbarkeit (reproducibility; Präzision zwischen Laboratorien) ermittelt wurde, kann die Ermittlung der internen Vergleichbarkeit (intermediate precision; Präzision innerhalb eines Labors bei Prüfung an verschiedenen Tagen, mit unterschiedlichen Geräten und unterschiedlichen Analytikern etc.) entfallen

Abbildung 8: Analytische Kenngrößen in Abhängigkeit der Art der Bestimmung

#### 7.4.2. Anforderungen an die analytischen Kenngrößen

Die **Linearität** eines Analyseverfahrens wird durch Messung einer Reihe von Standards mit wenigstens 5 unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt. Die Messergebnisse müssen linear zu den Konzentrationen der Standards sein (Korrelationskoeffizient i. d. R. > 0,99). Die Kalibriergerade vom Typ  $y = a_1 \cdot x + a_0$  wird durch lineare Regression mit dem y-Achsenabschnitt  $a_0$  und der Steigung  $a_1$  berechnet.


Der **lineare Bereich** muss die Spanne abdecken, in der ein Messwert erwartet wird; bei der üblichen Gehaltsbestimmung wird ein Bereich von wenigstens 80 - 120% des Sollwertes, bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes ein Bereich von 70 - 130% erwartet (bei manchen Darreichungsformen, z.B. Dosieraerosolen, ist ein noch größerer Bereich erforderlich).

Die Ermittlung der **Bestimmungsgrenze** ist erforderlich, wenn Verunreinigungen / Abbauprodukte quantifiziert werden. Es muss vorab geklärt werden, welche Verunreinigungen zu erwarten sind und welches Analysenverfahren zur spezifischen Erfassung dieser Stoffe (neben den anderen Inhaltsstoffen) geeignet ist.

Dient ein Prüfverfahren lediglich zur Gehaltsbestimmung der (hoch dosierten) wirksamen Bestandteile, so kann auf die Ermittlung der Bestimmungsgrenze verzichtet werden.

Zur Bestimmung der **Präzision** ist ausgehend von derselben homogenen Probe (z.B. Mischmuster) mindestens die Wiederholpräzision des gesamten Analysenvorganges (Probenaufarbeitung und Messung) durch Mehrfachbestimmung ( $n > 6$ ) zu belegen. Die alleinige Ermittlung der „Gerätepräzision“ (wiederholte Messung der aufgearbeiteten Probe bzw. eines Standards) ist zur Bestimmung der Präzision nicht ausreichend (Referenz (8)).

<sup>14</sup> Hiervon unberührt ist die grundsätzliche Verpflichtung (vgl. §14 Abs. 1 Nr. 6a AMG), dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Prüfmethoden einzusetzen und zu validieren. Insbesondere wenn die Prüfung der Validierung durch die Zulassungsbehörde schon längere Zeit zurückliegt, liegt es in der Verantwortung des Herstellers, selbst eine Bewertung vorzunehmen (z.B. im Rahmen des Product Quality Review)

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 47 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Aus der Dokumentation muss mindestens ersichtlich sein: Zahl der Messungen, Mittelwert, Vertrauensbereich des Mittelwertes, Standardabweichung, Variationskoeffizient.

Die **Richtigkeit** eines Verfahrens kann auf verschiedene Weise belegt werden. Die Überprüfung der Richtigkeit erfolgt z.B. durch Messung mit einer zweiten unabhängigen Prüfmethode (mit bekannter Richtigkeit). Für die mit beiden Prüfverfahren ermittelten Analysenserien ( $n =$  mindestens 6) ist zu belegen, dass diese sich statistisch nicht signifikant unterscheiden (F-Test und t-Test;  $P = 95\%$ ).

Die Richtigkeit kann auch durch die Bestimmung der Wiederfindung nachgewiesen werden. Die **Wiederfindung** wird durch Aufstockversuche ermittelt („Spiked-Placebo-Methode“). Dabei ist die Dotierung (Zusatz von Standard) vor den kritischen Schritten der Probenaufarbeitung (z.B. Extraktionsverfahren, Belastung durch Temperatur, pH-Einfluss) zu fordern.

Die Akzeptanzkriterien für die Richtigkeit hängen von verschiedenen Faktoren ab: Untersuchung von Wirkstoff oder Fertigprodukt, Gehaltsbestimmung oder Reinheitsprüfung, der Bestimmungsmethode etc. Beispielsweise wird für die Gehaltsbestimmung eines hochdotierten Wirkstoffs in einem Fertigprodukt i.d.R. im Mittel eine Wiederfindung zwischen 97,5 und 102,5 % erwartet, für die Bestimmung einer Verunreinigung kann eine Wiederfindung zwischen 90 % und 110 % angemessen sein.

Zur Prüfung der **Robustheit** empfehlen sich z.B. die Verwendung von Chromatographie-Säulen unterschiedlichen Alters oder Änderung von Variablen wie der Temperatur, des pH-Wertes der mobilen Phase (HPLC) und ggf. der Flussrate.

Die Stabilität des Analyten über die Messzeit sowie der Ausschluss von Absorptions- und Adsorptionseffekten an Filtern, Gefäßwänden, Leitungen usw. sind zu belegen.

Auch die Probenaufarbeitung muss auf Robustheit hin untersucht werden (z.B. Temperatur- und Zeiteinfluss bei Extraktions- oder Lösungsvorgängen).

Zum Nachweis der **Selektivität** des Verfahrens ist der Zusatz von bekannten Verunreinigungen oder Begleitstoffen akzeptabel. Sind Verunreinigungen bzw. Begleitstoffe nicht bekannt, muss die Selektivität durch Stresstests (z.B. Einwirkung von Temperatur, Licht, Feuchtigkeit, Säure/Base und Sauerstoff etc. auf die zu prüfende Probe) oder das Zumischen von Synthesestufen nachgewiesen werden.


Zur Bestimmung der **Wiederholbarkeit** werden entweder 6 Einzelmessungen mit der erwarteten Sollkonzentration oder 9 Einzelmessungen innerhalb eines definierten Konzentrationsbereiches (i. d. R. je 3 Messungen bei 3 verschiedenen Konzentrationen) durchgeführt. Die Akzeptanzkriterien müssen vorab festgelegt werden.

## 7.5. Dokumentation

### 7.5.1. Validierungsplan

Der Validierungsplan soll unter Beachtung von Kap. 3.3.3 mindestens folgende Punkte enthalten:

- Beschreibung der zu validierenden analytischen Kenngrößen
- Beschreibung des Probenmaterials (z.B. Matrix, sonstige Bestandteile), welches zur Validierung der Methode herangezogen wird
- Angabe der Spezifikation des Standards
- Auflistung der benötigten Chemikalien und Reagenzien (ggf. Spezifikation und Angaben zur Herstellung und Haltbarkeit)
- Auflistung der benötigten Geräte (u. a. auch zur Probenvorbereitung) und Beschreibung der Anforderungen bezüglich Qualifizierung/Kalibrierung. Es müssen die Anforderungen der gültigen Arzneibücher an die entsprechenden Geräte erfüllt sein.
- Beschreibung des Verfahrens der Probenaufarbeitung inkl. Zeitparameter
- Beschreibung des Messprinzips, Angaben zur Berechnung, ggf. Beispiel für eine Messung (Chromatogramm, Spektrum usw.)

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 48 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Festlegung der Akzeptanzkriterien der Prüfmethode
- Vorgaben zu Art und Umfang des Validierungsberichtes.

### 7.5.2. Validierungsbericht

Der Validierungsbericht soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- Namen der beteiligten Laboranten/Analytiker
- Datum und ggf. Zeitintervall der Messung (separate Zeitangabe für die Probenaufarbeitung, wenn dies einen Einfluss auf das Ergebnis hat)
- alle für das Ergebnis relevanten Rohdaten
- genauer Berechnungsmodus für das Endergebnis
- Angabe des Endergebnisses
- Genehmigung durch die verantwortliche Person.
- Zumindest: Kenntnisnahme des Berichtes durch die Sachkundige Person

## 8. Inspektion von Änderungskontrollsystemen

### 8.1. Einführung

Die für den Bereich der pharmazeutischen Industrie geltenden Anforderungen (Gesetze, Richtlinien, Normen, Spezifikationen etc.) dienen der Sicherstellung einer ordnungsgemäßen und reproduzierbaren Arzneimittelqualität.

Die Verantwortlichen sollen daher alle Änderungen kritisch daraufhin überprüfen, ob eine geltende Anforderung betroffen ist bzw. die Arzneimittelqualität beeinflusst wird und welche Maßnahmen zum Erhalt der Arzneimittelqualität erforderlich sind.

Qualitätsrelevante Anforderungen können aus unterschiedlichen Bereichen resultieren:<sup>15</sup>


- Zulassung: Produktmerkmale (z.B. Zusammensetzung, Verpackung)
- Qualifizierung: Anforderungen an Räume und Einrichtungen (z.B. Material und Design)
- Validierung: Prozessmerkmale (z.B. Ablauf und Parameter)
- Qualitätssicherung: Dokumentation (z.B. Format, Inhalt, Genehmigungsverfahren)
- Organisation: z.B. Zuständigkeiten, Abläufe, Befugnisse.

Diese Aufzählung möglicher Änderungen ist nicht abschließend. Sie soll dazu dienen, die Aufmerksamkeit auf bestimmte charakteristische Erscheinungsformen von Änderungen zu lenken, um auf diese Weise den Regelungsumfang zu verdeutlichen.

Änderungen sollen erst nach gründlicher Planung umgesetzt werden. Zur Verhinderung negativer Auswirkungen einer Änderung auf Produktqualität oder Prozesssicherheit ist eine vorherige Bewertung und Festlegung notwendiger Maßnahmen erforderlich.

Es ist sicherzustellen, dass ungeplant vollzogene Änderungen als Abweichungen nach einem Maßnahmenplan behandelt werden, auch wenn diese u. U. später in geplante Änderungen überführt werden. Ein entsprechendes Fehlermanagementsystem soll installiert sein.

<sup>15</sup> Versuche, die zu temporären Veränderungen in den genannten Bereichen führen, die ggf. zu einem späteren Zeitpunkt zurückgenommen werden können, sind ebenfalls Gegenstand eines Change Control Verfahrens.

<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 49 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 8.2. Änderungskontrollsysteme

Da qualitätsrelevante Änderungen unterschiedliche Bereiche eines Betriebes betreffen können (z.B. Verfahrensentwicklung, Zulassung, Herstellung, Qualitätskontrolle, Technik), ist ihre Kontrolle eine betriebsübergreifende Aufgabe.

Sie setzt ein formalisiertes, schriftlich festgelegtes Verfahren (Änderungskontrollsystem) voraus, das mindestens folgende Punkte regeln soll:

- Art der Meldung/Beantragung von geplanten Änderungen
- Verantwortliche Personen (Überwachung, Durchführung, Mitwirkung/Beteiligung)
- Einstufung/Bewertung der Änderung
- Festlegung der für die Durchführung der Änderung erforderlichen Maßnahmen
- Art und Umfang der Dokumentation
- Genehmigung der Änderung

Art und Umfang eines Änderungskontrollsystems müssen sich nach den individuellen betrieblichen Anforderungen richten. Je nach Regelungsbereich (z.B. Zulassungskonformität oder Validierungsstatus) kann es notwendig sein, unterschiedliche Einstufungskriterien und Änderungsabläufe zugrunde zu legen. In diesen Fällen sind die bestehenden Abläufe auf der Basis der zugrunde gelegten Kriterien sorgfältig aufeinander abzustimmen.

## 8.3. Transfer von Prozessen und Methoden


Als Transfer wird hier die teilweise oder komplette Verlagerung der Produktion und / oder der Qualitätskontrolle eines Arzneimittels zu einer anderen Betriebsstätte verstanden.

Die neue Betriebsstätte muss gewährleisten, dass die übertragenen Verfahren - z. B. Herstellung, Reinigung, Lagerung, Prüfung (ggf. inkl. Follow-up-/ On-going-Stabilitätsprüfungen), Transport - einer Revalidierung (siehe Kap. 5.5) unterzogen werden.

Die in diesem Aide Memoire dargelegten Validierungsstandards - für Herstellprozesse siehe Kap. 5, für Reinigungsverfahren siehe Kap. 6, für Prüfmethode siehe Kap. 7 - sind auch für transferierte Verfahren einzuhalten.

Der Umfang der durchzuführenden Validierungsaktivitäten ist auf Basis einer Risikobewertung (siehe Kap. 3.2) festzulegen und richtet sich u. a. nach folgenden Aspekten:

- der Kritikalität des Verfahrens für die Patientensicherheit
- dem Qualifizierungsstatus der bisherigen Betriebsstätte
- ob / inwieweit im Zuge des Transfers Änderungen an den Verfahren, der dafür genutzten Räume und Anlagen, der eingesetzten Ausgangsmaterialien und / oder der Umgebungsbedingungen vorgenommen werden sollen
- der Robustheit des Verfahrens an der bisherigen Betriebsstätte
- dem Prozessverständnis
- der Qualifikation der mit der Durchführung des Prozesses befassten Mitarbeiter
- ob / inwieweit durch die Einführung des neuen Prozesses Kreuzkontaminations-, Verwechslungs- oder andere Risiken von und für andere Produkte in der Betriebsstätte entstehen (z.B. Luft-/Medienversorgung, Material- Personalflüsse, Gerätereinigung)


<b>Aide mémoire</b> <b>07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung  in pharmazeutischer Herstellung und  Qualitätskontrolle</b>	Seite 50 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### **8.4. Dokumentation**

Alle qualitätsrelevanten Änderungen sind vollständig und nachvollziehbar zu dokumentieren. Die Dokumentation soll mindestens umfassen:

- Antragsteller der Änderung
- Art der Einstufung/Bewertung der Änderung
- für die Einstufung/Bewertung verantwortliche Person(en)
- Zeitrahmen und Maßnahmen zur Durchführung der Änderung
- Dokumentation der Durchführung
- Genehmigungsvermerk der verantwortlichen Person


Für die Aufbewahrung der Dokumentation gilt § 10 AMWHV analog.

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	Seite 51 von 52
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 9. Literatur

*Die Angaben zu den Fundstellen der elektronischen Dokumente waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Dokumentes aktuell. Nachträgliche Änderungen können nicht ausgeschlossen werden.*

1. Altenschmidt, W.; Häusler, H., Produktionsprozesse in der Pharmazie, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2004
2. Bruhn, M.; Qualitätsmanagement für Dienstleister: Grundlagen, Konzepte, Methoden, 2. überarb. und erw. Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg 1997
3. Burghardt, R., A. Cwiklicki, M. Gluschke, Einsatz der TOC-Feststoffanalyse zur Quantifizierung schwerlöslicher Wirkstoffrückstände im Rahmen der Reinigungsvalidierung, Technische Fachhochschule Berlin, Poster zur Diplomarbeit vom 04.04.2006  
Quelle: <http://public.beuth-hochschule.de/~burghardt/Recourcen/POSTER.pdf>
4. Buscalferri, F., S. Lorenzen, M. Schmidt, H.-M. Schwarm, E. Anhalt, R. Herzog, R. Ziegler, Bestimmung der Sichtbarkeitsgrenzen von pharmazeutischen Feststoffen auf Edelstahloberflächen, Pharm.Ind. **62**, 411 (2000)
5. Doerffel, V.; Statistik in der analytischen Chemie, VEB Leipzig, 1990
6. EN ISO 12207
7. EN ISO 8258
8. EN ISO 14159
9. EN ISO 8402
10. EN DIN 53914
11. EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel mit ergänzenden Leitlinien
12. EG-GMP-Leitfaden, Anhang 9,  
Quelle: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4-en.htm>
13. EG-GMP-Leitfaden, Anhang 15 „Qualifizierung und Validierung“,  
Quelle: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4-en.htm>
14. EG-GMP-Leitfaden, Anhang 20,  
Quelle: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4-en.htm>
15. EMEA-Homepage, Quelle: <http://www.emea.europa.eu/Inspections/PAThome.html>
16. EMEA PAT Team zu 'continuous validation';  
Quelle: <http://www.emea.europa.eu/Inspections/PATQaA.html>, Question 4
17. EMEA-Note for Guidance on Process Validation, Stand 01.03.2001
18. Fourmann, G.L. and M.V. Mullen, Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operation, Pharm. Technol. 17(4), 54-60 (1993)
19. Funk, M, V. Dammann, G. Donnevert: „Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie“, Verlag Chemie Weinheim 1992
20. Hengst, M.; Einführung in die Mathematische Statistik und ihre Anwendung, B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim 1967

<b>Aide mémoire 07121105</b>	<b>Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle</b>	<b>Seite 52 von 52</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

21. ICH Q1 D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products  
Quelle: [www.ich.org](http://www.ich.org)
22. ICH Q2 (R1): Guideline on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, ,  
Quelle: [www.ich.org](http://www.ich.org)
23. ICH Q3 B (R2): Note for Guidance on Impurities in New Drug Products,  
Quelle: [www.ich.org](http://www.ich.org)
24. ICH Q 8, Quelle: <http://www.ich.org>
25. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guides, Vol 5: Commissioning and Qualification Guide,  
(2001)
26. Kaiser, R., G. Gottschalk, „Elementare Tests zur Beurteilung von Messdaten, B.I.- Wissenschaftsverlag,  
Mannheim 1972
27. Miller, J.C. u. J.N. Miller, „Statistics for Analytical Chemistry“, Ellis Horwood PTR Prentice Hall, New York  
1993
28. Note for Guidance on Process Validation, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products,  
CPMP/QWP/848/96 (2001)
29. Pfeifer, T.; Qualitätsmanagement: Strategien, Methoden Techniken, Hanser Verlag München, 2001
30. PIC/S Dokument PI 006-3 “Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational  
Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation”, Pharmaceutical Inspection Coope-  
ration Scheme, Quelle: <http://www.picscheme.org>
31. PIC/S Dokument PI 007-1, Quelle: <http://www.picscheme.org>
32. Ronald F. Tetzlaff, "Validation Documentation Inspection Guide", Food and Drug Administration, Division  
of Field Investigation (HFC-130) and Division of Manufacturing and Product Quality (HFD-320) (1993)
33. Seyfarth, H. et al., Umgebungskontrollen in Produktionsräumen, Pharm.Ind. 58, 1135 (1996)
34. Seyfarth, H. et al., Mikrobiologische Umgebungskontrollen, Pharm.Ind. 60, 54 (1998)
35. Stephon D.M., „Designing the perfect Change Control System“, Journal of GXP Compliance 5, 6-19  
(2001)
36. VDI 2519, Blatt-1, Vorgehensweise bei der Erstellung von Lasten-/Pflichtenheften (12/2001).
37. Verordnung (EG) Nr. 1234/2008der Kommission über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung von  
Human- und Tierarzneimitteln, Amtsblatt Nr. L 334 vom 12.12.2008.
38. WHO-Guidelines on the validation of manufacturing processes, WHO Technical Report Series, No. 863,  
(1996)
39. Wollenweber et al., Methoden zur Bestimmung der Nachweisgrenze pflanzlicher Urtinkturen auf Edel-  
stahloberflächen, Pharm. Ind. 64, 816-821 (2002)