



Validierung & Qualifizierung

EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15

Was bedeutet das?

Was wird im Pharmabereich erwartet?

Was bedeutet arbeiten unter GMP?

- **Viele Abkürzungen?**
- **Viel Doku?**
- **Missverständnisse als Feind der Qualität?**

- GMP - Good Manufacturing Practice, dt. „Gute Herstellungspraxis“
- Herstellung von Medikamenten und Wirkstoffen nach streng definierten Vorgaben/Qualitätsstandards
- Einhaltung gesetzlicher Vorgaben
- Ziel: Sicherheit, Qualität, Wirksamkeit, Minimierung von Risiken
- Interdisziplinäre Teams notwendig
- Klarheit von Begrifflichkeiten!

Note: Es gibt nicht «ein bisschen GMP», auch wenn es ggf. nur selten benötigt wird! D.h. Nutzung für GMP und Non-GMP -> GMP-System

Was bedeutet Validieren?

Validieren ist der dokumentierte Nachweis, dass z.B. ein Prozess oder ein computergestütztes System konsistente und reproduzierbare Produkte/Ergebnisse liefert, die den zuvor definierten Anforderungen entsprechen.

„Es tut das was es tun soll“
(intended use)

Was validieren wir:

- Prozesse (Produktion, Reinigung ...)
- Methoden
- Computergestützte Systeme (CSV)

Warum validieren wir:

- Patientensicherheit
- Qualität
- Zuverlässigkeit / Robustheit
- Risiken erkennen u. minimieren / Chancen erkennen
- Einhaltung gesetzlicher Vorgaben (EU-GMP, FDA ...)

Note: Dokumentationsumfang im Validierungsmasterplan (VMP) festlegen. Alle Aktivitäten risikobasiert.

Was bedeutet Qualifizieren?

Qualifizierung ist der dokumentierte Nachweis, dass Anlagen, Maschinen, Räume oder Geräte für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sind und spezifizierte Anforderungen erfüllen.

Was qualifizieren wir:

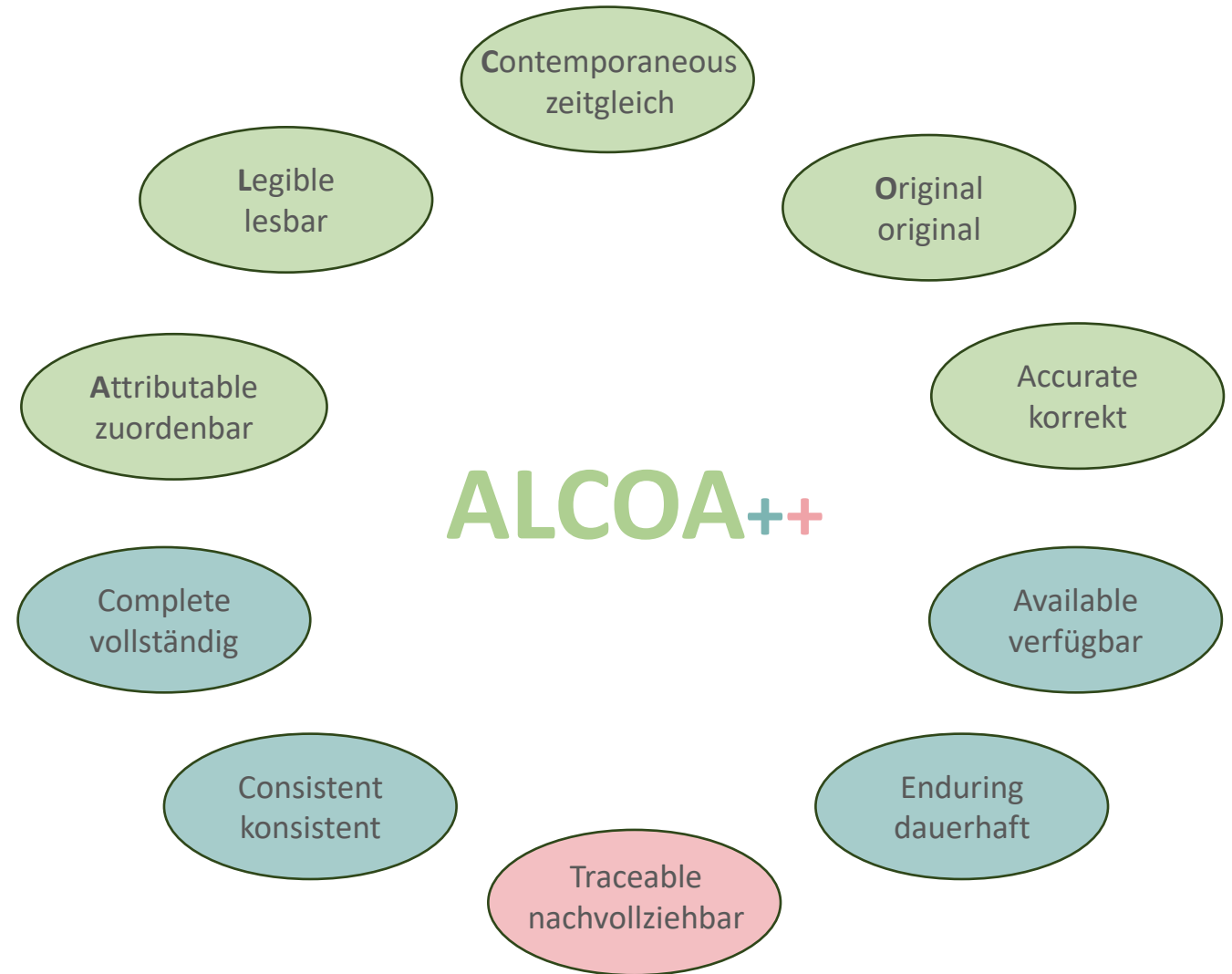
- Anlagen
- Maschinen / Geräte
- Räume
- **Lieferanten**

Warum qualifizieren wir?

Tipp: Gründe entsprechen generell denen der Validierung

Was ist Datenintegrität?

Datenintegrität bedeutet, dass alle Daten über den gesamten Lebenszyklus hinweg korrekt, konsistent, zuverlässig und vollständig sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu garantieren. Sie stellt sicher, dass Originaldaten vor unbefugter oder unbeabsichtigter Änderung, Löschung oder Fälschung geschützt sind.



Welche Regularien sind zu beachten?

- Beachte die länderspezifischen Vorgaben!
- In welche Länder möchte ich verkaufen?

Deutschland

AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung

EU / Europa

- EU-GMP-Leitfaden, Anhang 11: Computergestützte Systeme
- **EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15: Qualifizierung und Validierung**

USA

21 CFR Part 11 (FDA): Electronic Records; Electronic Signatures

Note: Nicht darauf limitiert!

EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15: Qualifizierung und Validierung

Anlage zur Bekanntmachung des
Bundesministeriums für Gesundheit zu §
2 Nummer 3 der Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung

- Grundsätze der Qualifizierung und Validierung
- Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der **Guten Herstellungspraxis (GMP)**
- Das Konzept des **Qualitätsrisikomanagements (QRM)** sollte über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels Anwendung finden (ICH Q10).

Generelle Inhalte - Eine Übersicht

- **Voraussetzungen und Hinweise**
- **Dokumentation (URS, DQ, FAT, IQ, OQ, PQ, ...)**
- Requalifizierung
- **Prozessvalidierung** (begleitend, traditionell, hybrid)
- Transportverifizierung
- Verpackungsvalidierung
- Qualifizierung der Betriebsmittel
- Reinigungsvalidierung
- **Änderungskontrolle (Change-Control)**

Voraussetzungen und Hinweise

- Geschulte Mitarbeiter und genehmigte Verfahren
- Validierungsmasterplan (VMP) oder gleichwertiges Dokument
- Qualitätsrisikomanagementansatz
- Kontrollen – Integrität der Daten gewährleisten
- Gute Dokumentationspraxis
- Dokumente entspr. Pharmazeutischem Qualitätssystem (PQS) genehmigt
- Traceability
- Protokolle – Kritikalität, Attribute, Parameter, Akzeptanzkriterien
- IQ und OQ können kombiniert werden
- Lieferantenprotokolle sollten intern geprüft u. ggf. ergänzt werden
- Abweichungen beachten! – generelle Änderungen zum Protokoll, Akzeptanzkriterien nicht eingehalten ...
- Formale Freigabe

Dokumentation

Abschnitt 2

Note: Auszug, nicht darauf limitiert

FS (Funktionale Spezifikation) - Listet alle im System notwendigen Funktionen auf (kann mit den URS kombiniert werden)

URS (Benutzeranforderungen) - Was wird aus Benutzersicht erwartet/verlangt

DS (Design Spezifikation) - Dokumentierter Nachweis, dass das vorgeschlagene Design den Anforderungen entspricht.

DQ - Übereinstimmung des Designs mit den GMP-Anforderungen und URS

FAT (Factory Acceptance Test)

FAT – Evaluation von Ausrüstung beim Lieferanten. Kunde nimmt die Anlage im Werk ab, bevor sie geliefert wird.

SAT (Site Acceptance Test)

SAT – Abnahme der beim Kunden installierten Anlage

Dokumentation

IQ (Installation Qualification) – Korrektheit Aufbau / Installation, Dokumentation, Wartung, Kalibrierung, Verifizierung der Produktionsmaterialien

OQ (Operational Qualification) – Test ob das System wie geplant funktioniert. Kann mit IQ kombiniert werden.

PQ (Performance Qualification) – Test Operationsbereich mit Materialien, Betriebsbedingungen, Häufigkeit Probenahme

Note: Es sollten alle Aktivitäten nach einem risikobasierten Ansatz erfolgen!

Prozessvalidierung (Abschnitt 5)

Note: „Abschnitt 5 sollte zusammen mit der aktuellen EMA-Leitlinie zur Prozessvalidierung Anwendung finden.“

GMP-Prozesse müssen validiert werden

- Produktqualität & Patientensicherheit
- Produktionsprozess unter Kontrolle haben

Unterschiedliche Ansätze möglich

- Begleitende Validierung (5.16-5.17)
- Traditioneller Ansatz (5.18-5.5.22) → prospektive Validierung
- Kontinuierliche Prozessverifizierung (5.23-5.25)
- Hybrid-Ansatz (5.25-5.27)

Generell

- Vor Marktfreigebe muss Robustheit des Prozesses und gleichbleibende Produktqualität nachgewiesen werden.
- Qualitätsmerkmale und Prozessparameter
- Prozessvalidierung ist standortspezifisch

Prozessvalidierung (Abschnitt 5)

- Einhaltung von Qualitätsmerkmalen und Prozessparametern durch den Prozess
- Ziel: Qualität und Patientensicherheit
- Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme qualifiziert
- Testmethoden für Verwendung validiert
- Chargengrösse entsprechend wie im Produktionsmassstab
- Chargenherstellung durch geschultes Personal nach genehmigter Dokumentation
- Lieferanten kritischer Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien vor der Herstellung von Validierungschargen qualifizieren
- Validierungschargen für den Markt freigegeben

Prozessvalidierung neuer Produkte (Abschnitt 5)

„...sollte alle für den Markt vorgesehenen Stärken und
Herstellungsstätten abdecken.“

- z.B. 10mg, 20mg, 50mg -> müssen validiert sein

Bracketing ggf. gerechtfertigt

- Umfassendes Produktwissen
- Fortlaufender Verifizierungsansatz

Prozessvalidierung neuer Produkte
(Abschnitt 5)

Bracketing – Ist ein risikobasierter „Reduced Design“ Ansatz

Note: Siehe auch ICH Q1D

Es wird nicht jede Stärke in jeder Chargenkombination validiert

- Erfordert starke wissenschaftliche Begründung
- "Worst-Case"-Stärke (z. B. geringste Wirkstoffmenge bei größter Tablettenmasse) intensiv validiert
- Andere Stärken durch Bracketing (Eckdaten-Abdeckung) eingeschlossen
- Prozessfähigkeit ggf. bei 10mg-Tablette anders sein als bei 50mg-Tablette -> Mischgenauigkeit, Verpressbarkeit
- Wann? -> Meist am Ende (Reduzierung des Testaufwands)

Bracketing Ansatz möglich für:

- Stärken
- Chargengrößen
- Packungsgrößen/Behältnisarten
- Betriebsstätte

Prozessvalidierung neuer Produkte
(Abschnitt 5)

Quality by Design (QbD) – Ist ein „Right first time“ Ansatz

Note: Siehe auch ICH Q8, Q9, Q10, Q11

Qualität bereits im Prozess geplant wird, statt sie nur am Ende "herbeizutesten"

- Moderner Entwicklungsansatz
- Auf Basis von wissenschaftlichem Verständnis und Risikomanagement (QRM)
- **Kritische Prozessparameter (CPPs)** und **Kritische Qualitätsattribute (CQAs)** werden definiert -> **Design Space**
- besseres Prozessverständnis
- Minimierung von Variationen
- konstant hohe Qualität garantieren
- Wann? -> Ganzheitlich, ab Entwicklung (Qualität aufbauen)

Prozessvalidierung (Abschnitt 5)

Konzept der kontinuierlichen Verifizierung (5.23-5.24)

- Bei **Quality-by-Design-Ansatz (QbD)**
- Alternative zur traditionellen Prozessvalidierung
- Definition herangezogener Methoden

Wissenschaftlich fundierte Kontrollstrategie für:

- Materialien
- **Kritische Qualitätsattribute (CQAs)**
- **Kritische Prozessparameter (CPPs)**
- regelmäßige Evaluierung der Kontrollstrategie
- **Prozessanalytische Technologien (PAT) und multivariate statistische Prozesskontrolle (MSPC)**
- Anzahl nötiger Chargen bestimmen und begründen

Critical Thinking



Änderungskontrolle Changemanagement

Sicherung der Produktqualität und
Reproduzierbarkeit

Änderungsbeispiele (nicht darauf limitiert)

Ausgangsstoff, Produktbestandteil, Prozess,
Ausrüstungsgegenstand, Räumlichkeiten, Produktpalette,
Produktions- oder Prüfmethode, Chargengröße, Design Space ...

Änderung Design-Space: Vergleich zu in Zulassungsunterlagen
beschriebenem Design-Space. Ggf. regulatorische Massnahmen
bewerten.

Qualitätsrisikomanagement - Beurteilung geplanter Änderungen

Änderungskontrolle Changemanagement

Sicherung der Produktqualität und
Reproduzierbarkeit

- **Qualitäts-Risikomanagement (QRM)** für die Beurteilung geplanter Änderungen
- Änderungen autorisiert und genehmigt (vor Ausführung!)
- Dokumentation / Nachvollziehbarkeit
- Ggf. Referenzen
- Effektivität nachweisen (Effectiveness-Check)

Weitere Kapitel

Hier aus Zeitgründen nicht behandelt

**Bein Interesse gern persönlich
ansprechen**

- Transportverifizierung (Abschnitt 6)
- Verpackungsvalidierung (Abschnitt 7)
- Qualifizierung der Betriebsmittel (Abschnitt 8)
- Validierung der -Prüfmethoden (Abschnitt 9)
- Reinigungsvalidierung (Abschnitt 10)

Wo finde ich Unterstützung?

Ich komme nicht weiter!

- Mit Kollegen abstimmen
- Externe SMEs
- GAMP5 2nd Edition

Was müssen Zulieferer von Pharmafirmen beachten?

Worauf muss ich mich als
Lieferant einstellen?

Lieferantenqualifizierung

- Als Lieferant im Pharmaumfeld muss ich mich darauf einstellen, dass ich qualifiziert werde. Dies kann auf unterschiedliche Weise geschehen.
 - Assessment
 - Audit

Qualitätsmanagement-System

- Es können strenge Vorgaben durch die Pharmafirmen gegeben werden. Vorgabedokumente können unterschiedlich interpretiert werden!

Geschultes Personal

- Personal muss für die jeweilige Aufgabe geschult/qualifiziert sein

Dokumentation

- Muss nachvollziehbar / lückenlos sein

Generelle Erwartung: Compliance

Die beste Anwendung, das zu erreichen, ist:



Fragen?

Your Partner for Quality, Management and Compliance

Florian Fricke – Consultant
florian.fricke@diqualis.com

