

Pharma	Food	Kosmetik	Chemie
✓	✓	✓	
Planer	Betreiber	Einkäufer	Manager
	✓	✓	✓

Validierung muss sein – aber der Aufwand kann in Grenzen gehalten werden

WENIGER IST MEHR

Sinn und Unsinn einer Papierberge produzierenden Qualitätssicherungsmaßnahme Wer sich mit dem Thema „Validierung“ erstmals auseinandersetzt, muss sich zunächst die Frage stellen, was Validierung genau bedeutet – ein nicht ganz einfaches Unterfangen. Eine schon etwas ältere, aber immer noch häufig zitierte Definition stammt aus dem Jahre 1987. Hier bezeichnet die amerikanische Aufsichtsbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Validierung als „establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes“.

Manch einer wird selbst nach dem zweiten Mal Lesen Probleme haben, genau zu verstehen, was mit dieser Definition gemeint ist. Da ist es schon hilfreicher und eingänglicher, wenn man die Validierung sehr vereinfacht darstellt als „Beweisen und Dokumentieren, dass etwas – Systeme oder Prozesse – so ist, wie es sein soll“.

Wirklich anschaulich wird der Begriff „Validierung“ aber erst, wenn man in wenigen Schritten darstellt, was sich an Aktivitäten dahinter verbirgt. Gehen wir zum Beispiel von einem Mischer aus, der in einer Wirkstoffherstellung zur Homogenisierung einer Produktcharge eingesetzt wird und gehen wir weiterhin davon aus, dass dieser Schritt validiert werden muss, so umfasst (vereinfacht dargestellt) die Validierung folgende Schritte:

- Identifizieren qualitätskritischer Merkmale und Leistungskriterien (etwa die Homogenität der Produktcharge);
- Festlegen aussagekräftiger Nachweismethoden mit Beschreibung in Testplänen (zum Beispiel die Zugabe eines Indikators, dessen Konzentrationsverlauf über die Zeit gemessen wird);
- Durchführen der Tests und Sammeln der anfallenden Ergebniswerte bzw. Rohdaten (beispielsweise Schreiberausdrucke des Konzentrations-, Zeitverlaufs);
- Auswerten der Daten und Vergleich mit den erwarteten Ergebnissen (zum Beispiel tatsächliche Mischzeit im Vergleich zur vorgegebenen Mischzeit);
- Interpretation der Ergebnisse und Erstellung des Abschlussberichtes (etwa Aussage, dass die tatsächliche Mischzeit deutlich innerhalb der betrieblich vorgegebenen Mischzeit liegt und damit die Charge sicher homogen ist).

Sicher ist die Realität noch deutlich komplexer, dennoch wird ersichtlich, dass die Validierung ein Vorgang ist, bei dem man

nach streng formalen Vorgaben einen Beweis mit Hilfe von „Experimenten“ und „Tests“ erbringt und dies sehr genau dokumentiert. Der Vorgang an sich kann durchaus mit einer formal wissenschaftlichen Abhandlung verglichen werden, die jedoch durch Experimente gestützt wird. Dennoch wäre es falsch, die Validierung mit dem Begriff „Testen“ gleich zu setzen. Hier gibt es sehr deutliche Unterschiede:

- So erfolgt das Testen (etwa das Testen des Rührwerks oder auch das erstmalige Austesten von Mischzeiten) zeitlich grundsätzlich vor der Validierung. Die Validierung schließt sich dem erfolgreichen Testvorgang an.
- Während beim Testen die Ergebnisse zunächst nicht bekannt sind oder allenfalls auf den Planungsvorgaben beruhen, geht man bei der Validierung grundsätzlich davon aus, dass das erwartete Ergebnis (Akzeptanzkriterium) auch tatsächlich eintritt (zum Beispiel weiß man beim erstmaligen Testen des Mixers noch nicht, ob auch tatsächlich die nach Auslegungsdaten



Autor

Ralf Gengenbach, Geschäftsführer Gempex

vorgegebene Mischzeit eingehalten wird. Bei der Validierung will man lediglich noch den Beweis erbringen, dass dies der Fall ist.)

- Testfahrten dienen oftmals der Ermittlung von Grenzwerten und damit der Ermittlung von Akzeptanzkriterien (beispielsweise Austesten der möglichen Temperaturgrenzen bei einer Reaktion). Die Validierung baut ihrerseits genau auf diesen Werten auf und nimmt diese als Sollvorgaben.
- Befolgt man bei Tests allenfalls eine Gute Dokumentationspraxis (GDP), so unterliegt man bei der Validierung sehr strengen, formalistischen Vorgaben, die unter anderem die Mitwirkung verschiedener Disziplinen beim Erstellen der Validierungspläne und auch deren formale Freigabe erzwingen.
- Schließlich sind Tests oft nur Einzelaktionen, die so oft durchgeführt werden, bis das richtige Ergebnis vorliegt. Wird bei der Validierung das richtige Ergebnis erreicht, so wird die Validierung noch so häufig wiederholt, bis man aus der Anzahl der Durchführungen ein gesichertes und reproduzierbares Ergebnis ableiten kann.

Begriffsdschungel – wer blickt durch?

Diese Aufzählung macht deutlich, dass der Begriff „Validierung“ auf keinen Fall mit dem Begriff „Testen“ gleich gesetzt werden darf. Man wird ja auch nie behaupten, dass der Staubsaugervertreter bei der Demonstration der Leistungsfähigkeit seines Gerätes dieses zu diesem Zeitpunkt austestet, sondern eher, dass er überzeugen, also den Beweis erbringen will. Gleichzeitig wird mit dieser Darstellung der Definition auch klar, dass sich hinter der Validierung ein deutlicher Mehraufwand verbirgt, der zusätzlich zu dem Testen hinzukommt.

Heute haben sich neben dem Begriff der Validierung weitere Begriffe etabliert, die aus einer Differenzierung der Aktivitäten resultieren. So unterscheidet man streng formal zwischen der Qualifizierung von Räumlichkeiten und Einrichtungen, d.h. der Hardware, während man den Begriff Validierung vornehmlich im Zusammenhang mit der Validierung von Herstellungs-, Reinigungsverfahren und Analysemethoden anwendet. Die Qualifizierung wird dann entsprechend der Nachweisart nochmals unterteilt in die Designqualifizierung (DQ = Design Qualification), d.h. den Nachweis eines ordnungsgemäßen Designs, in die Installationsqualifizierung

(IQ = Installation Qualification), den Nachweis des ordnungsgemäßen Funktionierens, in die Funktionsqualifizierung (OQ = Operational Qualification), den Nachweis der ordnungsgemäßen Funktion und in die Leistungsqualifizierung (PQ = Performance Qualification), den Nachweis der ordnungsgemäßen Leistung. In gewissem Umfang werden auch erstmalige Kalibrierungs- und Wartungsaktivitäten der Qualifizierung zugeordnet.

Eine Sonderstellung nimmt die Validierung computerisierter Systeme ein. Hier spricht man zwar einheitlich von Validierung, unterscheidet dann aber wieder im Detail zwischen der Qualifizierung der Hardware – hier die IT-Geräte – und der Validierung der Software.

Abhängig vom Zeitpunkt der Durchführung – bezogen auf den Verkauf des mit qualifizierten Geräten und validierten Verfahren hergestellten Produktes – unterscheidet man schließlich noch zwischen

- der prospektiven Validierung – wenn die Validierung vor der Markteinführung abgeschlossen wurde,
- der retrospektiven Validierung – d.h., Durchführung der Validierung für ein schon auf dem Markt befindliches Produkt und
- der zeitgleichen Validierung – d.h., dass die für die Validierung herangezogenen Produktchargen bereits verkauft werden, obwohl die Validierung noch nicht abgeschlossen ist.

Warum überhaupt validieren?

Nun kann man sich natürlich fragen, warum man eigentlich einen solchen Aufwand betreibt, warum man nicht einfach eine Anlage baut, testet und in Betrieb nimmt und dann die Qualität des fertigen Produktes überprüft. Hier gibt es ein klares Statement der Behörde, der FDA, das besagt, dass im Sinne einer verschärften Qualitätssicherung, wie sie beispielsweise durch die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP = Good Manufacturing Practises) bei Arzneimitteln gegeben ist, die alleinige Endproduktprüfung für eine Qualitätsgarantie nicht ausreicht, da diese Prüfung oft nur bedingt aussagekräftig ist – Überprüfung lediglich eines Ausschnitts aus einer Gesamtmenge – bzw. die Überprüfungsmethoden nur bedingt sensitiv für die bestimmte Verunreinigung sind. Eine maximal mögliche Sicherheit für Produkte wie Arzneimittel kann laut FDA nur dadurch erreicht werden, dass alle Komponenten, die an dem

Als Fazit dieser allgemeinen Übersicht zum Thema „Validierungsaufwand“ lässt sich sagen:

- Validierung ist ein wichtiges, unverzichtbares und sinnvolles Qualitätssicherungswerkzeug.
- Validierung ist im pharmazeutischen Bereich gesetzlich vorgeschrieben und daher ein „Muss“.
- Die Validierung sollte grundsätzlich auf fundierten Kenntnissen aufbauen. Reiner formaler Aktionismus ist nicht sachdienlich.
- Nur das wirklich Notwendige sollte validiert werden. Die Auswahl sollte mit Hilfe der Risikoanalyse erfolgen.
- Die Durchführung sollte sich an bereits vorhandenen, bewährten und pragmatischen Standards orientieren. Man muss das Rad nicht neu erfinden.

Herstellungsverfahren beteiligt sind, für sich geprüft und als gut befunden wurden und durch zusätzliche Beweisführung – Validierung – die Zuverlässigkeit der Anlage und des Verfahrens gewährleistet ist.

Dabei handelt es sich bei dieser Forderung durchaus um eine ernst zu nehmende und auch gesetzlich vorgeschriebene Forderung, deren Erfüllung unter anderem im Rahmen von regelmäßig stattfindenden Audits überprüft wird. In Deutschland beispielsweise wird über das für Arzneimittel geltende Arzneimittelgesetz auf die zugehörige Verordnung (heute die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, AMWHV) und über diese schließlich auf die als Stand des Wissens und der Technik etablierten GMP-Regeln verwiesen, die als Unterkapitel das Thema Validierung behandeln. D. h., die GMP-Regeln, in denen die Validierung beschrieben wird, sind selbst kein Gesetz, werden aber durch die Referenzierung in den entsprechenden gesetzlichen Werken verbindlich gemacht. Es ist also keine freie Entscheidung, ob man validiert oder nicht, sondern beim Umgang und bei der Herstellung von Arzneiprodukten ein absolutes Muss.

Historische Entwicklung der Validierung

Ein Blick in die Historie zeigt eine interessante und zugleich auch mit Blick auf den Aufwand erschreckende Entwicklung. Die ersten Ansätze zum Thema Validierung lassen sich bis in das Jahr 1980 zurückverfolgen, als von der Fédération Internationale de Pharmaceutique (FIP) ein erster Entwurf einer Validierungsrichtlinie herausgebracht wurde. Bereits 1983 wurde dann begonnen, zusätzlich die technischen Anlagen in die Betrachtung mit einzubeziehen und von der Qualifi-

zierung der Ausrüstung zu reden. In den späten 80er Jahren kam im Rahmen der zunehmenden Prozessautomatisierung verstärkt das Thema Computervalidierung zum Tragen, verschärft durch einige FDA-Inspektoren, welche sich ausschließlich auf diese Thematik konzentriert hatten.

Wirk- und Hilfsstoffanlagen und deren Qualifizierung bzw. Validierung waren das Thema der frühen 90er. 1996 brachte mit dem PIC (Pharmaceutical Inspection Convention)-Dokument PH1/96 schließlich die Differenzierung in die einzelnen Aktivitäten IQ, OQ und PQ mit der ganzen Schwierigkeit einer klaren Begriffsabgrenzung. Da die zunehmende Papierflut die Industrie immer mehr zur Nutzung elektronischer Dokumentationssysteme zwang, blieb es nicht aus, dass auch das Thema der elektronischen Aufzeichnung und der elektronischen Unterschrift in den Fokus der Validierungsaktivitäten geriet. Der auch heute noch heiß diskutierte „Part 11“, festgelegt im USA Code of Federal Regulation, Teil 21, Kapitel 11 (21 CFR 11) nahm seinen Ursprung im Jahr 1976 und ist heute unter der Abkürzung ERES (Electronic Record / Electronic Signature) allen im Bereich der IT-Validierung Tätigen ein wohl vertrauter Begriff. Die Differenzierung im Bereich der Qualifizierung erhielt schließlich noch mit der Ergänzung der Design Qualifizierung (DQ) ihren Höhepunkt und es bleibt die Frage, welche weiteren Aktionen in Zukunft noch zu erwarten sind, die diesen kaum noch überschaubaren Aufwand steigern.

Validierung: eine aufwändige Sache

Die Zahlen sprechen mittlerweile für sich. So kann der zusätzliche durch Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten verursachte Zeitaufwand bei dem Bau einer neuen Produktionsanlage durchaus drei bis zehn Monate betragen, abhängig von der Komplexität der Anlagenkomponenten und den Anforderungen, die im Allgemeinen durch Produkt und Verfahren vorgegeben werden. Bis zu zehn und mehr Qualifizierer und Validierer kann ein solches Projekt über Monate beschäftigen, nicht gerechnet die Zeitaufwendungen, die von den zusätzlich in die Validierung involvierten Personen aufgebracht werden, wie etwa Personen aus Betrieb, Technik und Qualitätssicherung. Eine statistische Auswertung zeigt, dass der Anteil an Qualifizierungs- und Validierungskosten – zumindest bei komple-

xen Pharmaanlagen – hier durchaus mit bis zu 30 % bezogen auf den Auftragswert veranschlagt werden kann.

Aber nicht nur die steigenden Kosten stellen das Thema Validierung in Frage. Zunehmend komplexere Prozesse erfordern zunehmend verstärkte Prozessüberwachung und Datenerfassung. Die immer genauer arbeitenden Analysengeräte werden mehr und mehr automatisiert und mit entsprechenden Datenerfassungsgeschichten ausgestattet; das gesamte Dokumentenhandling wird mehr und mehr über Dokumentenmanagementsysteme abgedeckt. Alles in allem sehr positive Entwicklungen, wäre da nicht das bereits erwähnte Thema der IT-Systemvalidierung, das bei solchen Systemen gerade in Bezug auf den zu erbringenden Aufwand erbarmungslos zuschlägt. Ist dieser Aufwand überhaupt noch zu rechtfertigen? Steht dieser Aufwand überhaupt noch in einer akzeptablen Relation zur damit erreichten Produktsicherheit? Wird hier nicht schon lange übertrieben und wurde die Validie-

„Everything should be made as simple as possible – but not simpler“

rung nicht gar zum „Selbstläufer“?

Sicher berechnete Fragen, deren Beantwortung nicht kurz und in einem Satz gegeben werden kann und für die sich auch sicher keine kurzfristige Lösung abzeichnet. Von daher erscheint es durchaus sinnvoller zu sein, die Frage aufzuwerfen: Wie kann der Aufwand auf ein vernünftiges und noch zu rechtfertigendes Maß reduziert werden? Eine spannende Frage, die es sicher lohnt, beantwortet zu werden.

Wie kann man den Aufwand reduzieren?

Betrachtet man sich den typischen Ablauf einer Validierung, die – zum Beispiel dargestellt an einem V-Modell – dadurch gekennzeichnet ist, dass sehr strukturiert von der Definition der Anforderung in den User Requirement Specifications (URS), über die Funktions- und Detailspezifikationen, über die Systemimplementierung und schließlich über IQ, OQ bis zur PQ vorgegangen wird, so gibt es drei wesentliche Ansatzpunkte, um auf den Gesamtaufwand der Validierung einzuwirken:

■ ein ausreichendes und tiefgehendes Prozessverständnis, um hieraus – ba-

sierend auf den gesetzlichen Anforderungen – die „tatsächlichen“ Anforderungen an Prozess und Anlage ableiten zu können;

■ die Anwendung einer Risikoanalyse als wesentliches „Filterelement“, um jene qualitätskritischen Parameter und Prozessschritte identifizieren (herausfiltern) und notwendige Maßnahmen festlegen zu können;

■ die Standardisierung der durch einen gewissen Formalismus geprägten Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen, um Synergien und bereits vorhandenes Wissen zu nutzen.

Diesen Ansätzen zur Aufwandsminimierung und zur Auflösung von Innovationshemmnissen ist bereits die Behörde sehr weitgehend gefolgt, die – beispielsweise geprägt durch die Initiative der FDA im 21. Jahrhundert – die „Process Analytical Technology (PAT)“ ins Leben gerufen hat, eine Maßnahme bzw. Methodik, die durch entsprechende weitgehende Analyse das Prozessverständnis verbessern soll. Auch der Ansatz eines „Risk based approach“, einer risikobasierenden Vorgehensweise, die ihren Niederschlag in dem Dokument ICH Q9 (Riskmanagement) gefunden hat, ist eine Maßnahme in diese Richtung. Allein das Thema „Standardisierung“ im Bereich der Validierung, d.h. die Anwendung standardisierter Methoden unter Einsatz einheitlich geprägter und „normierter“ Dokumente, scheint ein Thema zu sein, mit dem sich derzeit vornehmlich die Industrie beschäftigt, um nicht zu sagen quält. Hier scheint in der Tat ein wirtschaftlich sehr interessanter Ansatzpunkt zu sein, bei dem es bislang noch nicht gelungen ist, die richtige Lösung zu finden. So ist es verwunderlich, dass man selbst in dem hoch komplexen Themenfeld der Zulassung es geschafft hat, eine einheitliche Dokumentengrundform zu schaffen, beschrieben in den Regeln zum Common Technical Document (CTD), während man im Bereich der Qualifizierung und Validierung sich noch immer überschlägt mit der Fülle und Vielzahl unterschiedlichster und sich in der Detailtiefe übertreffender Formulare und Checklisten. Wäre es hier nicht auch geboten, sich grundlegende Gedanken über ein CQD – Common Qualification Document – zu machen? ■

KONTAKT www.pharma-food.de

Powtech / TechnoPharm Halle 12 – 311

Weitere Infos

P+F 607