

# Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung

Anregungen für die Praxis – Teil 2: Auf die Planung kommt es an<sup>\*)</sup>

Ralf Gengenbach

gempex GmbH, Mannheim

## Zusammenfassung

*Dieser Beitrag ist Teil einer 4-teiligen Beitragsserie. In dieser werden in Teil 1 Grundprinzipien, in Teil 2 die Planung, in Teil 3 die Umsetzung und in Teil 4 der Abgleich mit den Regelwerken behandelt.*

Nachdem die Grundprinzipien und das grundsätzliche Begriffsverständnis im ersten Teil geklärt wurden, soll im vorliegenden Teil 2 das Thema Planung ins Auge gefasst werden. Validierung einschließlich der Qualifizierung ist charakterisiert durch ein streng systematisches, formalistisches und dokumentiertes, d. h. ein geplantes Vorgehen. Genau in diesen Eigenschaften liegt eine der großen Stärken dieser qualitätssichernden Maßnahme. Man möchte nichts vergessen, nichts übersehen, man möchte notwendige Prüf- und Nachweistätigkeiten mit Fachexperten abgestimmt wissen und man möchte den letzten prüfenden Blick durch die verbindliche und verantwortliche Unterschrift sichergestellt haben. Erst eine solche Vorgehensweise garantiert ein hohes Maß an Qualität für Technik, Prozesse und für das Produkt.

Validierung bzw. Qualifizierung können hochkomplexe Projekte sein, wenn es um Neu- oder Umbaumaßnahmen geht oder um die Einführung neuer Produkte und zugehöriger Verfahren. Manchmal kann es sich aber auch um einen einfachen Vorgang handeln, wenn z. B. nur ein einzelnes Gerät beschafft wird oder lediglich eine Re-Qualifizierung oder Re-Validierung ansteht. Entsprechend flexibel müssen die eingeführten Konzepte sein – ohne Einbußen in der Systematik und damit in der Qualität der Umsetzung.

Der nachfolgende Beitrag behandelt diese Konzepte, die Planung und die wesentlichen Elemente, die am Anfang eines jeden Validierungsprojekts stehen. Dabei wird bewusst zunächst vom Inhalt – was gilt es zu regeln, was muss beschrieben werden – ausgegangen und dann erst vom Dokument. Wird der Begriff Validierung verwendet, so ist dieser als Oberbegriff zu Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen zu verstehen.

## Abstract

*This contribution is part of a 4-part series of articles. Part 1 deals with basic principles, part 2 with planning, part 3 with implementation and part 4 is about comparison with the regulations.*

After having clarified the basic principles and the basic understanding of terms in the first part, the topic of planning should be considered in this part 2. Validation including qualification is characterized by a strictly systematic, formalistic and documented, i.e. a planned procedure. Precisely these characteristics are one of the great strengths of this quality assurance measure. One does not want to forget or overlook anything, one wants the necessary testing and verification activities to be coordinated with experts, and one wants to have the last verifying check ensured by the binding and responsible signature. Only such an approach guarantees a high level of quality, for technology, processes and for the product.

Validation or qualification can be highly complex projects, when it comes to new construction or alteration measures or the introduction of new products and associated processes. Sometimes, however, it can also be a simple action, for example if only a single piece of equipment is purchased or only a re-qualification or re-validation is required. The introduced concepts must be correspondingly flexible without compromising the systematics and thus the quality of implementation.

The following article deals with these concepts, the planning and the essential elements that are at the beginning of each validation project. It is deliberately based on the content – what needs to be regulated, what needs to be described – and only then on the document. If the term validation is used, it is to be understood as an umbrella term for qualification and validation measures.

<sup>\*)</sup> Teil 1 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020;82(1):62–71.

## Vereinbarung von Spielregeln (Validierungskonzept)

Es ist nicht nur eine regulatorische Forderung [1], sondern selbstredend, dass strukturierte und systematische Abläufe nur sichergestellt werden können, wenn diese in einem Mindestumfang definiert, beschrieben und kommuniziert sind. Dies gilt insbesondere für den Prozess der Validierung. Wichtig ist, eine spezifische, an dem Umfeld (der Firma) ausgerichtete Prozessgestaltung. Dabei müssen für die Einführung eines Validierungskonzepts mindestens die folgenden Themen und Abläufe behandelt, festgelegt und beschrieben werden:

### ■ Übersicht Gesamtkonzept

Welche Elemente und welche Einzelschritte sind mit welchem Wortlaut (Definitionen) etabliert, wie ist der Gesamtprozess, die Schrittabfolge vorgegeben? Gibt es spezielle Halte- und Prüfpunkte (Projekt Meilensteine)? Wie ist der Validierungsprozess verzahnt mit anderen Prozessen (z. B. Engineering), welche Schnittstellen gibt es? Wie stellt sich die gesamte Dokumenten-Hierarchie dar (z. B. ein oder mehrere Masterpläne)? Wie sind die „generellen“ Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten z. B. an Funktionen und/oder Abteilungen ausgerichtet? Wie ist die Grundeinstellung zu extern ausgeführten Aktivitäten und deren Einbindung? Wie ist das Grundkonzept in Bezug auf eine risiko- und lebenszyklusbasierte Vorgehensweise? Wie wird die Gesamtübersicht (Qualifizierungs- und Validierungsumfang und Status) sichergestellt, wie und wo werden die jährlich sich wiederholenden Aktivitäten geplant und dokumentiert? Wie wird „Vollständigkeit“ in der Umsetzung garantiert (z. B. Traceability-Matrix)? Dabei spielt es keine Rolle, ob ein V-Modell oder ein komplexes Fließbild als Ablaufmodell herangezogen wird. Die Schritte müssen definiert, die Abfolge eindeutig festgelegt sein.

### ■ Vorgehen Qualifizierung

Welche einzelnen oder kombinierten Elemente sind festgelegt und für welchen Fall (z. B. IQ, OQ oder IOQ)? Wie müssen bzw. dürfen die einzelnen Elemente abgearbeitet werden (seriell, parallel, überlappend)? Welche grundlegenden Aktivitäten sind den einzelnen Phasen zugeordnet, welche grundlegenden Akzeptanzkriterien? Wie schließen sich diese Aktionen an die Beschaffung, die Installation oder den Umbau eines technischen Systems an? Wie sind die Dokumente (Formulare) inhaltlich aufgebaut und strukturiert, wie erfolgt die Nummerierung? Wann, von wem und wie werden die Dokumente erstellt, woher die Nachweistests und Akzeptanzkriterien abgeleitet und wie gegengeprüft? Wie werden die Vorgaben abgearbeitet, wie die Ergebnisse ausgewertet, von wem gegengeprüft und genehmigt? Wie wird zwischen komplexen Anlagen und einfachen Standardgeräten unterschieden? Wie wird mit Änderungen und Abweichungen während der Qualifizierung umgegangen, wie werden diese dokumentiert? Nach welchem Schema werden Re-Qualifizierungszyklen festgelegt und wo dokumentiert? Welches Archivierungskonzept gibt es?

### ■ Vorgehen Validierung

Was sind die Grundvoraussetzungen für den Start einer Validierung (Software, Prozess, Reinigung, Sterilisation usw.)? Wie sind die zugehörigen Pläne und Berichte aufgebaut und strukturiert, wie nummeriert? Wer initiiert und wer erstellt die Dokumente? Woher leiten sich Anforderungen und Akzeptanzkriterien ab? Wer prüft und wer gibt am Ende frei? Wie ist die Durchführung und Durchführungsfrequenz geregelt? Wie erfolgen Auswertungen auf welcher statistischen Grundlage? Wie wird mit Änderungen und Abweichungen in der Validierung umgegangen, wie dokumentiert und bewertet? Wie werden Notwendigkeiten zur Re-Validierung festgelegt, wo dokumentiert? Wie erfolgt die Archivierung? Wie erfolgt ei-

ne fortgesetzte Langzeitaus- und -bewertung?

Diese Auflistung ist mit Sicherheit nicht vollständig, aber jede einzelne der aufgeführten Fragen muss spezifisch und ganz konkret für ein Unternehmen bzw. für eine Organisation beantwortet werden, um ein brauchbares Validierungskonzept abzubilden. Allgemeinbeschreibungen (Prosa) sollten auf das reduziert werden, was für das Grundverständnis absolut erforderlich ist. Es ist wichtig zu definieren, wer konkret löst wann und wie einen Prozess aus und was exakt sind die durchzuführenden Aktivitäten. Aussagen wie „nach der IQ folgt die OQ. Hierzu

## AUTOR



Ralf Gengenbach

startete nach seiner universitären Ausbildung zum Chemieingenieur an der Technischen Universität (TU) Karlsruhe seine berufliche Laufbahn 1987 in der BASF AG, Ludwigshafen. Über 10 Jahre agierte er als interner Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Berater, wobei er neben der Etablierung eines effizienten und kostenorientierten Qualifizierungssystems in zahlreichen Fachauschüssen zu diesem Thema u. a. beim Deutschen Institut für Normung (DIN), Verband der Chemischen Industrie (VCI) und der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA) mitwirkte. Er war früh in die Ausarbeitungen und Kommentierungen des „Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)“-Dokuments PI006 (Validierung) und des Q7-GMP-Leitfadens des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) involviert. Nach einer weiteren beruflichen Zwischenstation gründete er 2002 die von ihm geführte gempex GmbH, ein internationales GMP-Dienstleistungsunternehmen. Neben zahlreichen Veröffentlichungen, Vorträgen und Vorlesungen hat er sein gesammeltes Wissen u. a. in dem vom Verlag Wiley-VCH herausgegebenen Buch „GMP, Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen“ zusammengefasst.

wird ein OQ-Plan erstellt“ sind unspezifisch und keine konkrete Anleitung, weil z. B. nicht beschrieben ist, wie die OQ ausgelöst wird und wer konkret den Plan erstellt.

Da das Thema Validierung auch über ein initiales Projekt (z. B. Neubau) hinaus existent bleibt, wird empfohlen, diese Abläufe in einzelnen Dokumenten (z. B. Verfahrensanweisungen) innerhalb des Qualitätssicherungssystems zu beschreiben und die Dokumente respektive die Prozesse fortlaufend zu pflegen und zu optimieren.

#### Anweisungen Validierungskonzept

- Ablauf eines Validierungsprojekts
- Qualifizierung technischer Einrichtungen
- Qualifizierung von Geräten
- Validierung computerisierter Systeme
- Validierung von Herstellprozessen
- Validierung von Reinigungsverfahren
- Validierung analytischer Methoden
- Validierung von Transportvorgängen
- ...
- Durchführung von Risikoanalysen
- Change Control C&Q

Im ersten grünen Kasten sind typische Titel gelistet, die mindestens benötigt werden, um ein Validierungskonzept zu beschreiben. Die Aufteilung der Themen auf einzelne Dokumente sollte sich hier nach der Arbeitsweise und Organisation richten (z. B. Qualifizierung von Laborgeräten wird von Labormitarbeitern ausgeführt und ist daher eine eigene Anweisung). Vor einer zu detaillierten Aufteilung wird jedoch gewarnt, weil es die Lesbarkeit erschwert und das Risiko von Doppelungen in sich birgt.

#### Die Rollenverteilung (Validierungsteam)

Die Festlegung von Verantwortlichkeiten heruntergebrochen bis auf die namentliche Zuordnung von Aufgaben ist für ein funktionierendes System essenziell, nicht nur in der Validierung. Dabei sind Verantwortlichkeiten auf unterschiedlichen Stufen wie folgt zu benennen:

##### ■ Übergeordnete Verantwortung

Die übergeordnete Verantwortung liegt rein rechtlich bei der Leitung Produktion und der Qualitätseinheit und sollte auch übergeordnet in den oben beschriebenen Konzeptanweisungen oder in einem standortspezifischen Masterplan beschrieben sein. Weitere Einheiten und Funktionsträger können benannt und gelistet werden, je nach Organisation und deren Mitwirkung. Dies kann bis zu einer eigenen Abteilung für Qualifizierung und/oder Validierung gehen. Auf die konkrete Namensnennung sollte in den Dokumenten selbst jedoch verzichtet werden. Besser ist die Referenzierung auf aktuelle Firmen-Organigramme, womit eine höhere Flexibilität und einfachere Pflege gegeben ist.

##### ■ Projektspezifische Verantwortung

Die projektspezifische Verantwortung liegt üblicherweise bei einem je nach Größe des Projekts temporär hierfür aufgesetzten Team oder bei Einzelpersonen und schließt die übergeordneten Verantwortlichen mit ein. Die Benennung erfolgt typischer- und korrekterweise in einem projektspezifischen Masterplan oder einem übergeordneten Validierungsplan. Auch hier wird empfohlen, die Namen nicht explizit aufzuführen, sondern auf ein Projekt-Organigramm oder auf eine Namensliste zu referenzieren, was sich ebenfalls einfacher handhaben lässt.

##### ■ Ausführungsverantwortung

Die Ausführungsverantwortung liegt bei den Personen, die auf der Aus-

führungsebene Dokumente erstellen, Anweisungen ausführen und Ergebnisse auswerten und in Berichten zusammenfassen. Jede an den Aktionen beteiligte Person – ob firmenintern oder extern – muss identifizierbar sein. Auch hier wird empfohlen, auf eine namentliche Benennung direkt in den Dokumenten zu verzichten und stattdessen mit einer angehängten Unterschriftenliste zu arbeiten, die nach der Bearbeitung ausgefüllt und unterschrieben wird. Eine vorab namentliche Festlegung von Personen ergibt nur eingeschränkt Sinn, da sich aus unterschiedlichsten Gründen schnell Änderungen in der Besetzung ergeben können. Ausschlaggebend ist am Ende die Identifikation der Ausführenden und die Sicherstellung, dass diese Personen vor der Ausführung in der Tätigkeit unterwiesen waren.

##### ■ Prüf- und Freigabeverantwortung

Die Prüf- und Freigabeverantwortung liegt eindeutig bei der Produktions- und/oder Laborleitung und Qualitätseinheit, kann aber beliebig weitere Fachstellen mit einschließen. Diese Personen werden üblicherweise auf den Deckblättern der Qualifizierungs- und Validierungsdokumente vorab namentlich gelistet. Dabei sollte beachtet werden, dass

- die Zahl der Unterschreibenden auf das absolute Minimum reduziert, z. B. auf eine politische „Absicherungskultur“ verzichtet wird.
- idealerweise angegeben ist, für was konkret eine Person unterschreibt (z. B. Prüfung auf formale Kriterien, Prüfung auf technische Machbarkeit, Prüfung auf Einhaltung der Akzeptanzkriterien).
- eindeutig ist, wer letztendlich das Dokument verantwortlich zur Umsetzung oder Ablage freigibt (mehrere Unterschriften sollten hier vermieden, alternativ die Bedeutung der Freigabe entsprechend abgegrenzt werden).

Handelt es sich um kleinere Maßnahmen (z. B. Beschaffung eines Einzelgeräts), dann werden die Ver-

antwortlichkeiten in dem spezifischen Qualifizierungs- und/oder Validierungsplan festgehalten, wobei auch hier die Ausführungen wie zuvor gelten.

Die Komplexität von Verfahren und technischen Einrichtungen macht es heute notwendig, dass Fachspezialisten am Tisch sitzen und das „Validierungsteam“ abrunden. Das ist richtig und wichtig, erfordert aber, dass

- Fachspezialisten nur hinzugerufen werden, wenn es wirklich erforderlich ist (Effizienz der Besprechung).
- insbesondere Lieferanten technischer Systems mit einbezogen werden (die eigentlichen Fachspezialisten, die die Feinheiten kennen).
- Sitzungen im größeren Kreis ausschließlich dazu genutzt werden, Kommentare einzuholen und offene Fragepunkte zu klären, da Ausarbeitungen im großen Kreis ineffizient und im Grunde nicht möglich sind.
- klargestellt ist, dass es genau einen Entscheider gibt, alle anderen lediglich das Recht auf Kommentierung haben.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die eigentliche Verantwortung letztendlich bei der Produktion liegt, die Qualitätseinheit eine Kontrollfunktion hat und die Fachspezialisten den fachlichen und technischen Hintergrund abdecken

müssen. Ein Vergleich mit Autofahrer (Verantwortlicher), Verkehrspolizisten (Überwachung) und Kfz-Werkstatt (Technischer Sachverstand) mag dies anschaulich illustrieren.

---

### **Das Projekt nimmt Gestalt an (Masterplanung)**

---

Das Thema Masterplan ist nicht neu und nicht spezifisch für die Validierung. Bei jeder größeren städtebaulichen Maßnahme steht am Anfang ein Masterplan, in dem das Projekt gesamtheitlich erfasst, erläutert und grob vorgeplant wird. Es ist ein Grundlagendokument, auf dem die weitere Detailplanung und Umsetzung aufbaut. So auch bei der Validierung. Speziell bei größeren und komplexen Unternehmungen (Neu- oder Umbau) muss das Projekt als Ganzes beschrieben, strukturiert und vorgeplant werden (z. B. Meilensteinplan). Es sind die für das Projekt Verantwortlichen namentlich zu benennen und notwendige Ressourcen bereitzustellen. Es muss festgelegt werden, nach welchen Konzepten man konkret vorgeht und – als Kernstück des Masterplans – über welchen Projektumfang man spricht, was sich dann unmittelbar auf die nötigen Ressourcen auswirkt. Dies und mehr kann und sollte Inhalt eines Validierungs-Masterplans sein.

Heute ist das Thema jedoch dahingehend etwas komplexer, als es

nicht nur Masterpläne für Projekte gibt, sondern auch standortbezogene Masterpläne. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel, wie verschiedene Informationen strukturiert vorgehalten werden können.

Für einen Standort oder einen einzelnen Betrieb muss z. B. festgelegt sein, wer – unabhängig von laufenden Projekten – für das Thema Validierung verantwortlich ist. Das Grundkonzept, nach dem die Validierung am Standort ausgeführt wird, muss definiert sein. Und es muss Übersichten für den Standort geben, aus denen ersichtlich ist, welche technische Ausrüstung existiert, welche Verfahren und Produkte etabliert sind und wie der zugehörige Qualifizierungs- und Validierungsstatus ist. In dieser Richtung ist auch die Auflistung der Inhaltspunkte im Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens zum Validierungsmasterplan (VMP) zu verstehen [2]. Dabei kann, je nach Organisationsstruktur, dieser übergeordnete VMP nochmals untergeordnete Masterpläne enthalten, z. B. einen Qualifizierungs-Masterplan (mit der Liste der zu qualifizierenden technischen Systeme) und/oder einen IT-Masterplan (mit der Liste der zu qualifizierenden bzw. validierenden IT-Systeme).

Im Lebenslauf eines Standorts oder Betriebes wird es kleinere und größere Projekte geben, die je nach Charakter auch Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten nach sich

ziehen, üblicherweise ausgelöst und bewertet mittels eines Change-Control-Programms. Handelt es sich um größere Projekte (z. B. Installation einer neuen Produktionslinie), so ist es sinnvoll, das Projekt in einem projektspezifischen Validierungsmasterplan (Abb. 1) zu beschreiben. Handelt es sich um eine kleinere Aktion (z. B. Beschaffung eines Laborgerätes), so wird es ausreichend sein, das Projekt in einem Validierungsplan (VP) zu definieren. Wichtig ist in beiden Fällen, dass nach Beendigung des Projekts oder der Einzelaktion die Systeme und/oder Prozesse in die standortspezifischen Listen, also in den standortspezifischen VMP aufgenommen werden.

Im Rahmen eines Lebenszyklus-Modells müssen auch die wiederholenden Aktionen geplant werden, idealerweise jährlich. Hier hat es sich bewährt, einen eigenen Jahres-VMP oder entsprechende Aktionslisten aus dem standortspezifischen VMP und/oder seinen untergeordneten Masterplänen abzuleiten.

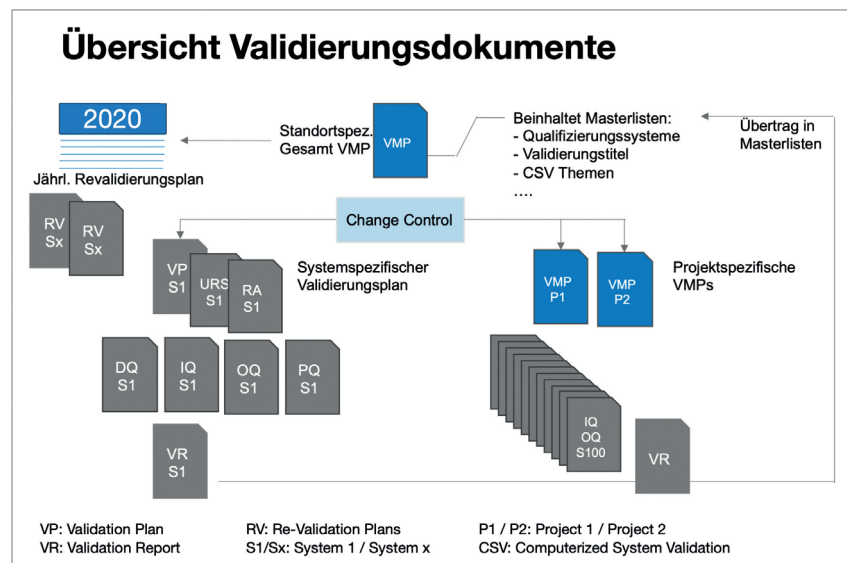
Unabhängig davon, wie man das Modell gestaltet und wie man das Dokument VMP nutzt, sollte man in jedem Falle darauf achten, keine Informationen zu doppeln. Eine Referenzierung wird im Annex 15 [2] explizit erlaubt. So kann man bzgl. Validierungskonzept z. B. auf die oben beschriebenen Standard Operation Procedures (SOP) verweisen, ebenso wenn es um eine Projektbeschreibung geht, die evtl. im Zusammenhang mit anderen Behördengenehmigungen schon erstellt wurde.

Ausführliche Empfehlungen zu Inhalten eines VMP findet man u. a. auch beim PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) [3] und bei der WHO (World Health Organization) [4].

**Es dürfen Wünsche geäußert werden (Nutzeranforderung)**

Jeder Häuslebauer kennt das: Alles beginnt mit Wunschbildern und ersten Skizzen, vielleicht auch schon mit einem ersten schnell gezeichneten

■ **Abbildung 1**



**Übersicht Validierungsdokumente (Quelle aller Abbildungen: der Autor).**

ten Grundrissplan. Erst wenn der Architekt hinzukommt, beginnt man allmählich, seine Ideen und Wünsche zu strukturieren, ggf. mithilfe einer vom Architekten bereitgestellten Checkliste. Und genauso läuft es auch im Pharmabau, zumindest wenn es um die ersten großen Ideen geht. Man hat ein Produkt, ein Verfahren und erste notwendige Gerätschaften im Kopf, die die Ingenieure mal schnell zu Papier bringen – meist in der sehr frühen Konzeptphase. Es entstehen erste Block- und Prozessflussbilder, Grundrisspläne und Aufstellungszeichnungen. Dies ist normal und durchaus legitim, sollte aber dann, wenn man sich in die Phase der Basisplanung bewegt, mehr systematisiert werden. Jetzt ist der richtige Zeitpunkt, die Nutzeranforderungen unter Berücksichtigung der Produkt- und Prozesseigenschaften sowie der regulatorischen Rahmenbedingungen schriftlich zu fixieren. Dabei wird in den Nutzeranforderungen festgelegt, was man in welchem Umfang für welchen Zweck machen möchte (z. B. möchte man eine bestimmte Anzahl an Schmerztabletten für einen bestimmten Markt herstellen) und nicht, wie das im Detail erreicht werden kann. Der Nutzer bestimmt

den Nutzen, die Ingenieure die Art und Weise der technischen Umsetzung. Das schließt nicht aus, dass auch der Nutzer einige technische Wünsche hat und das natürlich formulieren muss (z. B. bestimmte Edelstahlverkleidungen oder Bodenbeläge). Dies sollte aber nicht darin münden, dass der Nutzer am Ende eine detaillierte technische Spezifikation erstellt, da sich ansonsten alle weiteren, von den Nutzeranforderungen ableitenden Aktionen (z. B. Risikoanalysen, Change Control C&Q) im Unendlichen verlieren.

**Inhalt Nutzeranforderungen**

- Welche Produkte sollen hergestellt werden?
- Wie werden diese später appliziert (oral, parental)?
- Was sind die Produktspezifikationen?
- Werden mehrere Produkte in der Anlage hergestellt?
- Ist der Herstellungsprozess offen oder geschlossen?
- Werden kritische IT-Systeme eingesetzt?
- Wohin sollen die Produkte verkauft werden?

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

- Was sind die qualitätskritischen Kenngrößen (Qualitätsattribute, Prozessparameter)?
- Was sind geplante Mengen, Produktionszyklen?
- Sind spezielle Prozesse im Einsatz (Biotech)? usw.

Im zweiten grünen Kasten sind typische Fragen aufgelistet, die üblicherweise in einer übergeordneten Nutzeranforderung (z. B. Neuanlage) beantwortet werden. Dies kann und sollte durch den Nutzer noch dahingehend erweitert werden, dass er spezifische Forderungen, die sich aus den Regeln der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) für den späteren Betrieb ableiten, mit einbringt (z. B., dass bestimmte Tätigkeiten in einer bestimmten Reinraumumgebung ausgeführt werden müssen).

Nutzeranforderungen gibt es natürlich auch für einzelne technische Systeme, wenn diese neu angeschafft oder ausgetauscht werden. Da man sich hier schon auf der Einzelsystemebene befindet, sind diese Anforderungen durchaus mehr technisch geprägt, oft direkt mit einer technischen Spezifikation oder einem Herstellerdatenblatt vermischt. Auch hier zeichnen sich im weiteren Verlauf der

Validierung größere Probleme ab, wenn die Nutzeranforderungen bis in das letzte technische Detail gehen. Es sprengt den sinnvollen Rahmen einer jeden Risikoanalyse, die auf der Nutzeranforderung aufsetzt. Also gilt auch hier das Grundprinzip der nutzerorientierten Fragen:

- Was will ich mit dem System machen?
- Welchen Bedienkomfort (Automatisierungsgrad) hätte ich gerne?
- Welche Leistungsanforderungen (Kapazitäten, Durchsätze, Verfügbarkeiten) habe ich?
- Welche besonderen Anforderungen werden an das System bzw. an sein Design gestellt (z. B. gute Reinigbarkeit, einfach zu zerlegen, glatte Oberflächen)?
- In welcher Umgebung soll das System eingesetzt werden (z. B. Innen- oder Außenbereich, hohe Temperaturen, Feuchte, Platzanforderungen, Zugänglichkeit)?

Es ist am Ende die Aufgabe der Ingenieure, die Nutzeranforderungen unter Zugrundelegung der erforderlichen Technologien – wie z. B. der Reinraumtechnik, der Steriltechnik, dem Hygienesdesign – in die weiter detaillierten technischen Spezifikationen umzuwandeln. Dabei bedient sich der Ingenieur einer Fülle von Normen und Standards, die bereits

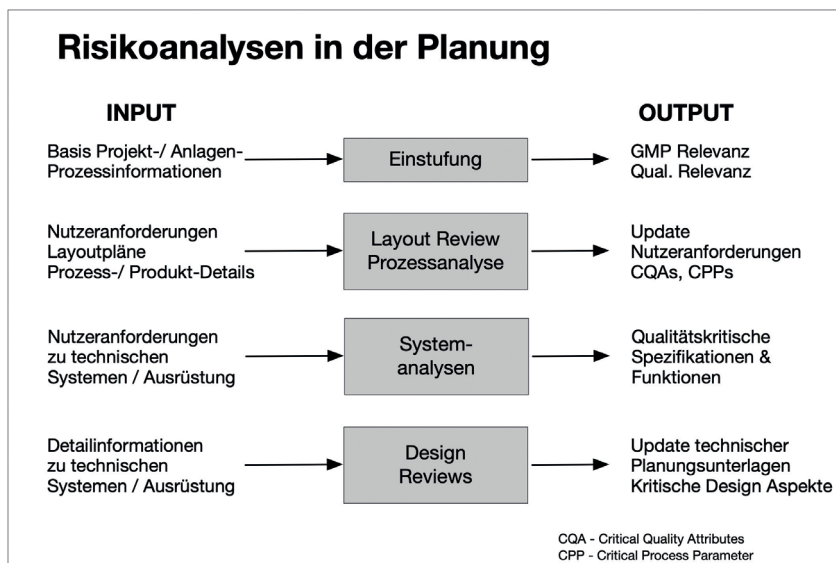
heute weitreichende Hilfestellung bieten. Es kann nicht die Aufgabe des Nutzers sein, alle technischen Details festzulegen und es kann nicht die Aufgabe der Qualitätseinheit sein, alle technischen Details auf Angemessenheit zu prüfen, genauso wenig wie es die Aufgabe des Autokäufers ist, die Maßhaltigkeit und Toleranzen von Kolbenringen festzulegen oder zu überprüfen. Aber genau das findet heute leider im GMP-Umfeld statt und ist eine der Grundursachen für die nicht effizienten und nicht effektiven Abläufe.

---

### Ein letzter Blick zur Sicherheit (Risikoanalysen)

---

„Risikobasierter Ansatz“ ist heute im GMP-Umfeld sicher einer der meist benutzten Begriffe überhaupt und das nicht ohne Grund. Zu analysieren, was wirklich kritisch ist und seine Maßnahmen darauf zu konzentrieren ist logisch und ergibt Sinn und ist das, was aus vergangenen Erfahrungen heraus Behörden heute erwarten. Dabei ist eine Risikoanalyse weder eine einmalige noch eine einheitliche Aktion. Gerade im Zusammenhang mit neuen Projekten und der zugehörigen Qualifizierung und Validierung ergibt sich die Notwendigkeit, Risikobetrachtungen

■ **Abbildung 2**

### Risikoanalysen in der Planung.

und Analysen in unterschiedlichster Form zu unterschiedlichsten Zeiten durchzuführen.

#### ■ Einstufung oder Klassifizierung

Die Einstufung oder Klassifizierung ist eine erste und sehr frühe Art der Risikoanalyse. Schon zu Beginn eines Projekts kann mit einfachen Mitteln und logischen Begründungen entschieden werden, ob ein bestimmtes technisches System überhaupt GMP-Anforderungen unterliegt (z. B. Abwasseranlage) bzw. im Sinne der GMP qualitätskritisch ist oder nicht und damit einer Qualifizierung unterworfen werden muss (z. B. sekundärer Heiz-/Kühlkreis). Für diese Entscheidungen eine Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) zu bemühen, wäre definitiv übertrieben. Eine einfache Diskussion in Fachkreisen basierend auf einfachen Prozessschemata mit anschließender Dokumentation der Entscheidung und Begründung in Form einer Besprechungsnotiz dürfte hier ausreichend sein. Diese kann z. B. als Anhang zur Nutzeranforderung erstellt werden. Natürlich gibt es auch, was die GMP-Kritikalität betrifft, Werkzeuge, wie z. B. einen von der ISPE in ihrem neuen Baseline-Dokument angebotenen Fragenkatalog [5],

der hier gute Dienste bei der frühen Einstufung leistet.

#### ■ Prozessanalyse

Die Prozessanalyse ist dann eine weitere und tiefer greifende Stufe der Risikoanalyse. Dabei sollte man 2 Arten von Prozessen unterscheiden (hier im Hinblick auf ein typisches Neu- oder Umbauprojekt): den logistischen Prozess und den chemischen bzw. physikalischen Herstellungsprozess. Bei ersterem ergibt es Sinn, wenn Nutzeranforderungen und erste Planungsunterlagen auf dem Tisch liegen, sämtliche logistischen Prozesse – also Material- und Personalflüsse – im Detail mit allen Experten entlang des Prozessflusses durchzugehen und auf Risiken hinsichtlich Kontamination und/oder Verwechslung zu prüfen. Die Erfahrung hat gelehrt, dass eine direkte Dokumentation in den Planungsunterlagen kombiniert mit Besprechungsnotizen effizient und wirksam ist. Die Ergebnisse sollten dann noch in ein Update der Nutzeranforderungen fließen. Man kann hier auch – wenn gewünscht – die Besprechungspunkte (die diskutierten Risiken z. B. einer Verwechslung) im Nachgang noch tabellarisch aufführen und ggf. mithilfe von Kennzahlen bewerten. Ob dies

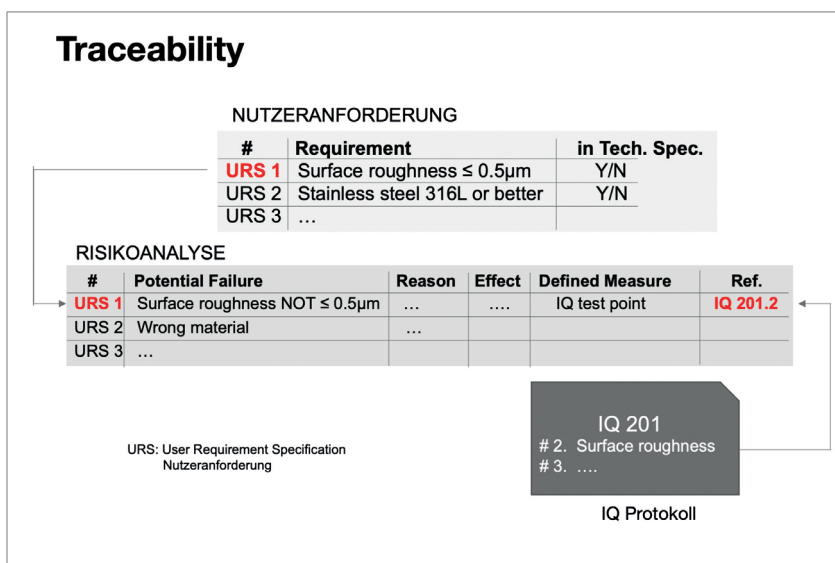
mehr an Sicherheit bringt, sei dahingestellt. Zumindest ermöglicht es, gleichartige Risiken auch gleichartig einzustufen. Diese Art der Risikoanalyse wird oft auch als erstes „Design Review“ bezeichnet, was sicher zutreffend ist und dann als solches in dem zu Beginn beschriebenen Validierungskonzept entsprechend definiert werden sollte.

Bei der Analyse der chemischen bzw. physikalischen Herstellungsprozesse scheint eine FMEA dann geeigneter zu sein. Hier ist jeder einzelne Herstellungsschritt im Detail zu besprechen und insbesondere sind Abweichungen von Qualitätsattributen und Prozessparametern zu diskutieren. Eigentlich sollten diese Informationen zum Zeitpunkt der Erstellung einer Nutzeranforderung bereits vorliegen, z. B. aus der Forschung und Entwicklung oder aus Versuchsproduktionen. Nicht selten gibt es aber bei der Umsetzung in eine kommerzielle Produktionsanlage Änderungen im Maßstab und in der Ausrüstung, weshalb ein erneutes „Abklopfen“ speziell dieser kritischen und essenziellen Werte absolut Sinn ergibt. Auch hier sollten die Ergebnisse in das Update der Nutzeranforderung münden.

#### ■ Systemanalysen oder technische Risikoanalysen

Systemanalysen oder technische Risikoanalysen werden basierend auf den Nutzeranforderungen und Detailspezifikationen für technische Einzelsysteme durchgeführt (z. B. Risikoanalyse Tablettenpresse). Dies ist frühestens dann möglich, wenn die Planung weiter fortgeschritten und die Ausrüstung ausgewählt, der Lieferant und der Systemtyp bekannt sind. Erst dann liegen alle Informationen vor, die für eine erfolgreiche Risikoanalyse benötigt werden. Oft erfolgt dieser Prozess zweistufig. In der ersten Stufe wird die Analyse allein auf der Nutzeranforderung erstellt, begrenzt auf die dort beschriebene Detailtiefe. Ist der Systemtyp und damit der Lieferant bekannt, wird dieser mit an den

■ **Abbildung 3**



### Traceability.

Tisch geholt, um die begonnene Risikoanalyse zu finalisieren. Eine absolut zu empfehlende Vorgehensweise.

Bei technischen Risikoanalysen ist es wichtig, sich auf den spezifischen Einsatzzweck zu konzentrieren und weniger auf technische Standards, die bereits über Normen oder den Stand der Technik geregelt sind. Welche Risiken könnte es mit Blick auf den geplanten Einsatzzweck und die Betriebsweise geben – z. B. bei einer Wasseranlage? Können angeschlossene Verbraucher und deren geplante Betriebsweise zu Störungen führen – z. B. Rückkontamination in den Verteilerring? Können gleichzeitige übermäßige Abnahmen zu Rückflüssen im Verteilerring führen? Dass als Material für die Leitung ein hochwertiger Edelstahl mit entsprechender Oberflächengüte eingesetzt wird, ist ein etablierter Standard und muss nicht zum x-ten Male in Frage gestellt und diskutiert werden.

Die technischen Risikoanalysen werden dann noch in Form detaillierter Designreviews fortgesetzt, parallel zur Ausarbeitung in der Detailplanung. Dieser Schritt ist aber schon Teil der Qualifizierung, konkret der Designqualifizierung, auf die im nächsten Teil der Beitragsserie eingegangen wird.

Weitere Risikoanalysen betreffen spezifische Prozesse wie etwa die Reinigung, die Sterilisation oder Desinfektion. Auch im Zusammenhang mit computerisierten Systemen und deren Software sind Risikoanalysen erforderlich. Diese setzen alle voraus, dass die zu betrachtenden Prozesse etabliert und beschrieben sind und werden daher zu einem recht späten Zeitpunkt im Projekt ausgeführt.

Allen Risikoanalysen ist gemeinsam, dass sie dazu genutzt werden, bestehende Anforderungen und deren geplante Umsetzung zu hinterfragen und ggf. das Design mit Blick auf die Prozess- und Produktqualität zu optimieren. Die Ergebnisse führen zur Anpassung der entsprechenden Nutzeranforderungen und Spezifikationen. Ebenso werden kritische Designattribute identifiziert, auf die im Rahmen der späteren Qualifizierung besonders geachtet werden muss. Abbildung 2 zeigt nochmals die Risikoanalysen, die insbesondere in der Validierungsplanung eine Rolle spielen.

### Den Überblick nicht verlieren (Traceability)

Die im Rahmen der Validierungsplanung festgelegten Anforderungen

und Maßnahmen dürfen am Ende eines Projekts natürlich nicht aus den Augen verloren werden. Bei umfangreichen und komplexen Projekten ein sicher nicht einfaches Unterfangen. Es ist wichtig sicherzustellen, dass alle in einer Nutzeranforderung festgelegten Spezifikationen am Ende auch eingehalten und umgesetzt sind. Ebenso muss sichergestellt werden, dass alle im Rahmen der durchgeführten Risikoanalysen festgelegten Maßnahmen realisiert wurden. Insbesondere, dass alle festgelegten Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten Eingang in die entsprechenden Pläne und Protokolle gefunden haben. Um diese Durchgängigkeit zu gewährleisten, hat sich über die letzten Jahre das Werkzeug der Traceability-Matrix etabliert, im Prinzip eine oder mehrere Excel-Tabellen, welche Anforderungspunkte mit den in der Risikoanalyse diskutierten und in der Qualifizierung geprüften Punkte verbinden. Abbildung 3 zeigt exemplarisch eine solche Verbindung zwischen Nutzeranforderung, Risikoanalyse und Qualifizierungsplan.

Grundsätzlich ist gegen eine solche Traceability nichts einzuwenden, allerdings gegen die Art und Weise, wie die Umsetzung z. T. ausgeartet ist. So werden heute riesige, unüberschaubare Excel-Tabellen erstellt, die nicht nur die Punkte des Anforderungskatalogs und der Risikodiskussionen enthalten; mittlerweile werden sogar Details aus technischen Unterlagen eingetragen, um die Querverbindung herzustellen. Man kann kaum davon ausgehen, dass hier noch eine echte Rückverfolgbarkeit und Transparenz gegeben ist, vom damit verbundenen Arbeitsaufwand ganz zu schweigen.

Es ist sicher sinnvoller und empfehlenswert, bereits bei der Gestaltung der Ausgangsdokumente – der Nutzeranforderung und/oder der Risikoanalyse – auf das Thema Transparenz und Nachverfolgbarkeit zu achten und durch das Einfügen einer oder mehrerer Spalten die Verknüpfungsmöglichkeit zu schaffen.



■ **Abbildung 4**

#	Requirement	Relevance	Must	Comment Vendor	Test	Ref. on Qualification	Risk Assessment
URS 01	Green colored outer insulation	GEP	No	We normally use blue color	FAT	N/A	N/A
URS 02	Easy to clean surfaces, at least 0,8µm surface roughness	GMP	Yes	Ok	FAT	IQ 501.01	N/A
URS 03	Cooling rate of 1K per minute	GMP	Yes	Ok	OQ	OQ 501.05	RA03.01
URS 04	Mixing time should be less than 1hour	GMP	Yes	We need do pre-testing with product	PQ	PQ 501.06	RA04.01

URS: User Requirement Specifications  
GEP: Good Engineering Practices  
GMP: Good Manufacturing Practices

FAT: Factory Acceptance Test  
RA...: Risk Assessment mit referenzierter Nummer

**Erweiterte Nutzeranforderungen.**

Abbildung 4 zeigt das Beispiel einer tabellarischen Nutzeranforderung, die u. a. auf die zutreffenden Stellen der Risikoanalyse als auch auf die Qualifizierungspunkte verweist. Bei der Risikoanalyse selbst kann man am Ende eine Spalte ergänzen, in der nach Umsetzung aller Maßnahmen dies mit Datum und Unterschrift und somit die vollständige Abarbeitung bestätigt wird.

### Das Gesamtpaket Validierungsplanung

Wie bei allen Projekten ist die Planung ausschlaggebend für die Quali-

tät des Endergebnisses. Im Falle der Validierung eines anstehenden Projekts umfasst die Planung die Elemente:

- Validierungskonzept
- Validierungsteam
- Validierungsmasterplan (standort-/projektbezogen)
- Nutzeranforderungen (Projekt, technisches System)
- Risikoanalysen
- Traceability-Matrix

Die Erfahrung hat gezeigt, dass heute die meisten Fehler im Zusammenhang mit den Nutzeranforderungen und den Risikoanalysen gemacht werden, die nicht unwesentlich zu

Zeitverzögerungen und überzogenen Projektbudgets führen. Es ist sinnvoll, sich vor Projektstart intensiver mit diesen Dokumenten, ihrer Bedeutung und Gestaltung zu beschäftigen. In den obigen Ausführungen wurden einige Hinweise gegeben, wie man dies pragmatisch gestalten könnte. Andere Modelle sind sicher auch möglich. Das Gesamtpaket sollte in jedem Fall – ausgehend von Neu- oder Umbauprojekten – spätestens am Ende der Basic Design Phase vorliegen, bevor es dann in die Umsetzung geht, die in Teil 3 dieser Beitragsserie beleuchtet wird.

Der dritte Teil dieser Beitragsserie erscheint in einer der nächsten Ausgaben dieser Zeitschrift.

## ■ LITERATUR

- [1] EudraLex Vol. 4, EU GMP, Annex 15, Ziffer 1.
- [2] EudraLex Vol. 4, EU GMP, Annex 15, Ziffer 1.5.
- [3] PIC/S, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PI 006-3, Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, Ziffer 4.5.
- [4] WHO, World Health Organization, 53<sup>rd</sup> Report, TRS 1019/2019.
- [5] ISPE Baseline – Commissioning and Qualification, Vol. 5, (2<sup>nd</sup> edition) 2019.

**Korrespondenz:**

Ralf Gengenbach  
gempex GmbH  
Besselstr. 6  
68219 Mannheim (Germany)  
e-mail: Ralf.Gengenbach@gempex.com