

FDA-gerechte Qualifizierung von Anlagen in der Wirkstoffproduktion

Ralf Gengenbach

gempex GmbH

Korrespondenz: Ralf Gengenbach, Durlacher Str. 86a, 76229 Karlsruhe (Germany),
Fax +49 (0)721 94833-17, e-mail: r-gengenbach@gempex.com

Zusammenfassung

Die Qualifizierung von Anlagen zur Herstellung pharmazeutischer Produkte ist eine feste Forderung aus den „Regeln der Guten Herstellungspraxis“ – GMP (Good Manufacturing Practice) und als wesentliches Qualitätssicherungselement nicht mehr wegzudenken. Dennoch herrscht noch immer viel Unklarheit darüber, wie man bei der Qualifizierung konkret vorgeht, insbesondere, wie man die einzelnen Aktivitäten in den Ablauf bei der Planung und dem Bau komplexer Anlagen einbindet. Auch die Optimierung bestehender Qualifizierungssysteme stellt für viele eine echte Herausforderung dar, insbesondere in einer Zeit in der das Thema Kosteneinsparung dominiert. Der nachfolgende Beitrag geht nach einer kurzen Abhandlung der regulatorischen Anforderungen und der Erläuterung der wichtigsten Begriffe auf die einzelnen Schritte

wie DQ, IQ, OQ, PQ, Kalibrierung und Wartung im Detail ein. Es werden die zugehörigen Prüfpunkte aufgelistet und an konkreten Beispielen verdeutlicht. Insbesondere wird dem für einen Neubau typischen Projektablauf Rechnung getragen und ein Weg für eine „integrierte“ Anlagenqualifizierung aufgezeigt. Schließlich wird auch die Qualifizierung von Altanlagen kurz behandelt.

Summary

FDA-compliant Qualification of Manufacturing Plants for Active Pharmaceutical Ingredients

Qualification of pharmaceutical production plants is strictly forced by GMP (Good Manufacturing Practice) regulation and as an essential part of the overall quality assurance system can not be passed. Nevertheless there is still a great uncertainty in case of how to do the qualification in detail especially with view to the implementation of qualification activities within the proceeding process of planning and erecting a new and complex production plant. Also the subject optimization of already existing qualification and validation systems still is challenging the responsible persons especially at the time when cost reduction is a major issue. The following article describes after a short statement about regulatory requirements and explanation

of most important definitions in detail the individual steps like DQ, IQ, OQ, PQ, calibration and maintenance. The belonging test items are listed together with explanatory examples. Main focus is put on the typical engineering process in case of a new plant and a proposal is made for an integrated plant qualification procedure. Finally the qualification of still existing production plants also is subject of discussion.

Key words

- Qualifizierung
- Kalibrierung
- Lastenheft
- Risikoanalyse
- Validierung
- Wartung

Pharm. Ind. 68, Nr. 8, 987–994 (2006)

1. Einleitung

Validierung als Qualitätssicherungsmethode und wichtiges Element der allgemeinen GMP (Good Manufacturing Practices) – Regeln gewann in der Vergangenheit mehr und mehr an Bedeutung, nicht nur für Fertigarzneimittelhersteller, sondern auch für Wirkstoffhersteller. War die Forderung nach qualifizierten Anlagen und validierten Verfahren in den frühen, für Wirkstoffhersteller gültigen Regelwerken bereits fest verankert [1, 2, 3], so nimmt dieses Thema in den darauf folgend erschienenen Regelwerken immer breiteren Raum ein [4, 5]. Insbesondere der heute weltweit gültige und akzeptierte ICH Q7A Leitfaden [5] geht hier auf die einzelnen Elemente der Qualifizierung und Validierung ein und betont deren Wichtigkeit. Auch haben sich zahlreiche Fachexperten Gruppen intensiv mit diesem Thema auseinandergesetzt und jede Menge weiterführende Guidelines und Literatur herausgebracht. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere das von der Expertengruppe der „Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme“ (PIC/S) erarbeitete Papier, das erstmals detaillierter Angaben zur Durchführung von Qualifizierung und Validierung macht [6]. Aber auch die APIC (Active Pharmaceutical Ingredient Committee), als Fachgruppe des Europäischen Verbandes der Chemischen Industrie (CEFIC) unterstützt mit einer Vielzahl von Empfehlungen und Best Practice Dokumenten [7] dieses doch komplexe Thema.

In den USA und bei Export in die USA ist die Validierung Grundvoraussetzung für den Erhalt der Zulassung und stellt daher einen Schwerpunkt bei Inspektionen dar, die von der US-amerikanischen Überwachungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) in den herstellenden Betrieben durchgeführt werden. Dabei war man den Wirkstoffherstellern anfänglich dahingehend entgegengekommen, daß für bestehende Altanlagen und Verfahren die Validierung für die ersten Inspektionen noch nicht abgeschlossen sein mußte. Es reichte der FDA, wenn mit einem geeigneten Konzept unter Angabe von Zeitvorstellungen die Absicht zur Durchführung der Validierung glaubhaft gemacht werden konnte [8]. Heute wird jedoch mit wenigen Ausnahmen erwartet, daß auch die bestehenden Altanlagen nachweislich qualifiziert und die angewandten Verfahren validiert sind. Entsprechend intensiv wird während Inspektionen bei den Wirkstoffherstellern zu speziell diesem Thema nachgefragt.

Aber auch in Europa hat sich die Situation für Wirkstoffhersteller entscheidend geändert. In einem von der CEFIC, dem europäischen Verband der Chemischen Industrie und der EFPIA, dem europäischen Verband der pharmazeutischen Industrie gemeinschaftlich erarbeiteten GMP-Leitfaden für Wirkstoffhersteller nimmt die Validierung erstmals einen eigenen Schwerpunkt ein. Der Leitfaden war ursprünglich als Grundlage für die zukünftige Wirkstoffbetriebsverordnung und als Grundlage für die Durchführung von Inspektionen auf europäischer Seite gedacht [9], wurde dann aber unmittel-

bar in den mittlerweile allgemein anerkannte Leitfaden Q7A der International Conference on Harmonization (ICH) [5] eingearbeitet. Die Bedeutung der Validierung zeigt sich auf europäischer Seite auch in dem Annex 15 [10], der als Ergänzung zu den allgemeinen GMP-Grundregeln bereits seit September 2001 in Kraft ist und der aus dem ehemaligen PIC/S-Dokument PR 1/99-2 (heute PI 006-2) abgeleitet worden war. Die letzten Zweifel hinsichtlich Notwendigkeit und Verpflichtung zur Validierung bei Wirkstoffherstellern wurden endgültig mit der europäischen Richtlinie 2004/27 EC [11] ausgeräumt. Mit ihr wurde unter anderem festgelegt, daß Hersteller pharmazeutischer Endprodukte ihre Ausgangsstoffe ab Oktober 2005 nur noch von solchen Wirkstoffherstellern beziehen dürfen, die nachweislich die im ICH Q7A festgeschriebenen GMP-Regeln und damit auch die Anforderungen an die Qualifizierung und Validierung befolgen. Diese Festlegung wird ihren Niederschlag sicher auch in der jetzt geplanten Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) finden.

2. Grundbegriffe / Definitionen

Bevor auf die Durchführung der Qualifizierung im einzelnen eingegangen wird, sollen nachfolgend die wichtigsten Begriffsdefinitionen und formalen Unterschiede erklärt werden.

Die FDA definiert Validierung als [12]:

„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“.

Das heißt, die FDA legt besonderen Wert auf die dokumentierte Beweisführung, einem wesentlichen Merkmal der Validierung, von der zusätzlich gefordert wird, daß sie geplant, koordiniert, d. h. insgesamt organisiert abläuft [13].

Es ist mittlerweile fest etabliert, zwischen der *Validierung von Verfahren* (Herstell-, Reinigungsverfahren etc.) und der *Qualifizierung von Ausrüstungsgegenständen* (Apparate, Geräte, Hilfseinrichtungen, Räumlichkeiten etc.) zu unterscheiden, wobei Validierung oft auch als Überbegriff verwendet wird. Bei der Qualifizierung unterscheidet man formal zwischen der Designqualifizierung (engl.: Design Qualification, *DQ*), der Installationsqualifizierung (engl.: Installation Qualification, *IQ*), der Funktionsqualifizierung (engl.: Operational Qualification, *OQ*) und der Leistungsqualifizierung (engl.: Performance Qualification, *PQ*).

Während die IQ und OQ durchaus mit einer gut dokumentierten technischen Abnahme vergleichbar sind erfordert die PQ die Erstellung apparate- und verfahrensspezifischer Qualifizierungspläne zum Nachweis, daß der jeweilige Ausrüstungsgegenstand im gesamten für den Prozeß relevanten Betriebsbereich hinsichtlich der prozeßkritischen Leistungskriterien (z. B. Leistungseintrag, Temperaturverteilung, Aufheizgeschwindigkeit

ten etc.) reproduzierbar und zuverlässig arbeitet. Das heißt, ausreichende Kenntnisse über den jeweiligen Ausrüstungsgegenstand und über den jeweiligen Prozessschritt sind erforderlich. Hier beginnt auch die Überschneidung mit der Prozessvalidierung, die zum Ziel hat nachzuweisen, daß der jeweilige Prozeß- oder Reinigungsschritt reproduzierbar zum gewünschten Ergebnis führt.

Auch wenn unterschiedliche Ansichten und Philosophien hinsichtlich der Abgrenzung zwischen OQ, PQ und PV (Prozessvalidierung) bestehen, so ist es insgesamt weniger wichtig, unter welchem Titel eine bestimmte Qualifizierungsaktivität durchgeführt wird als vielmehr, firmenspezifisch eine einheitliche Regelung zu finden und sicherzustellen, daß keine Aktivität vergessen wird.

Je nachdem, ob die Validierung vor, während oder nach erstmaliger Einführung eines Produktes im Markt durchgeführt wird unterscheidet man zusätzlich zwischen der *prospektiven*, *begleitenden* und *retrospektiven* Validierung. Die Forderung der FDA geht speziell bei neuen Verfahren ausschließlich in Richtung prospektive Validierung.

3. Qualifizierung von Neuanlagen

Die FDA forderte früher von den Wirkstoffherstellern die vollständige Einhaltung der GMP-Regeln ab der Stelle innerhalb eines Prozesses, ab der [14]:

*„The bulk pharmaceutical chemical can be identified and quantified for those processes where the molecule is produced during the course of the process ...“, or
„A contaminant, impurity, or other substance likely to adversely affect the purity, potency, or form of the molecule, is first identified and subsequent attempts are made to remove it ...“ or
„An attempt is initiated to separate a mixture of different forms of the same molecule for pharmacological or other reasons ...“.*

Der Begriff des „key intermediate“, des Schlüsselzwischenproduktes, stand hier im Vordergrund. Der mittlerweile auch von der FDA angenommene ICH Q7A-Leitfaden spricht beim GMP-Startpunkt dagegen von dem Prozessschritt, bei dem die sog. „API Starting Materials“ in den Prozeß eingeführt werden und definiert die „API Starting Materials“ als [15]:

„... raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API ... API Starting Materials normally have defined chemical properties and structure“.

Unabhängig von der Definition des GMP-Startpunktes gilt, daß mindestens ab dieser Stufe alle wesentlichen Prozessschritte validiert, die zugehörigen Ausrüstungsgegenstände qualifiziert werden müssen. Speziell im Hinblick auf die Qualifizierung der Ausrüstung äußert sich die FDA wie folgt [16]:

„... qualification studies establish confidence that the process equipment and ancillary systems are capable of consistently operating within established limits and tolerances ... it should be evaluated and tested to verify that it is capable of operating satisfactorily within the operating limits required by the process. This ... includes examination of equipment design; determination of calibration, maintenance, and adjustment requirements; and identifying critical equipment features that could affect the process and product ... establish written procedures covering equipment calibration, maintenance, monitoring, and control“.

Die konkrete Vorgehensweise bei der technischen Qualifizierung soll zunächst am Beispiel des Neuaufbaues einer Wirkstoffanlage beschrieben werden.

Die Qualifizierung beginnt schon mit der Projektinitiierung [17]. Neben den Projektverantwortlichen müssen auch die für die Validierung bzw. Qualifizierung Verantwortlichen festgelegt werden. Insbesondere kommen hier der Produktverantwortliche (Herstellungsleiter, Betriebsleiter o. ä.) und die Qualitätseinheit zusätzlich mit ins Spiel. Es empfiehlt sich, insbesondere bei größeren Projekten, ein Validierungsteam einzuberufen, dessen Teilnehmer aus den einzelnen am Projekt beteiligten Facheinheiten stammen. Dabei können Validierungs- und Projektteam durchaus identisch sein. Validierungskonzepte, Hauptverantwortlichkeiten und Abläufe sollten zu diesem Zeitpunkt bereits in einem Validierungs-Masterplan oder in einem vergleichbaren Dokument (z. B. Verfahrensanweisungen) schriftlich festgelegt sein. Auch die Abgrenzung, ab welcher Stufe GMP-Belange zu berücksichtigen sind und welche Anlagenkomponenten in den GMP-Umfang gehören, muß zu diesem Zeitpunkt geklärt werden.

An die Projektorganisation und Aufgabendefinition schließt sich üblicherweise eine erste Detailbetrachtung an, die in vielen Fällen in Form einer formalen Risikoanalyse durchgeführt wird. War dies bislang nicht zwingend erforderlich, so wird die Risikoanalyse erstmals mit dem im Juli 2001 in Kraft getretenen Annex 15 gefordert. Auch die „cGMP for the 21st Century“-Initiative der FDA [18], die besonderen Wert auf eine „risikobasierte Vorgehensweise“ legt, sowie der neu herausgegebene ICH Q9-Leitfaden [19] zum Risikomanagement, unterstützen diese Forderung. Dabei ist die Risikoanalyse schon lange kein einstufiger Prozeß mehr, sondern läuft in mehreren Schritten und unterschiedlichen Detailtiefen ab. So ist der eigentlichen Risikoanalyse meist noch eine Risikoklassifizierung vorgeschaltet, bei der die nicht qualitätsrelevanten und nicht weiter zu betrachtenden technischen Systeme frühzeitig ausgegrenzt werden. Der darauf folgenden Prozessrisikoanalyse – dem eigentlichen Herzstück – schließen sich dann meist noch weiter ins Detail gehende Systemrisikoanalysen an, die die einzelnen technischen Systeme im Rahmen eines Design Reviews sehr genau unter die Lupe nehmen, um mögliche, sich auf die Produktqualität auswirkenden Gefahren frühzeitig zu identifizieren.

Aus den einzelnen Risikoanalysen ergeben sich die Details für die Erstellung eines betrieblichen Lastenheftes. Ferner hilft sie bei der Identifizierung der in Frage kommenden Qualifizierungsobjekte. Je nach Anzahl ist es sinnvoll, die Qualifizierungsobjekte in einer Übersichtsliste aufzuführen um sie im Validierungsteam hinsichtlich Qualifizierungsart, -umfang und Priorität zu bewerten. Aus einer solchen Übersichtsliste können dann detaillierte Aktivitätenlisten für Qualifizierung und gegebenenfalls für die Kalibrierung als Teil der Qualifizierung erstellt werden, die gleichzeitig der Kostenermittlung und der Projektverfolgung dienen.

Bei der Projektausarbeitung, d. h. bei der Detailplanung ist darauf zu achten, daß neben den betrieblichen Anforderungen auch alle aus den GMP-Regelwerken folgenden Anforderungen berücksichtigt werden. Um dies sicherzustellen und um frühzeitig Fehler zu vermeiden wird hier mit der Designqualifizierung angesetzt.

3.1. Designqualifizierung

Die *Designqualifizierung* (Abb. 1) ist der dokumentierte Nachweis, daß alle qualitätsrelevanten Anforderungen beim Design der Ausrüstungsgegenstände einschließlich Gebäude, Räumlichkeiten und Hilfseinrichtungen angemessen berücksichtigt und in die relevanten Ausführungszeichnungen (Konstruktionszeichnungen, RI-Schemata u. a.) übertragen wurden. Neben der Überprüfung von festgelegten Werkstoffen, Oberflächenbeschaffenheiten, Dimensionen, Funktions- und Leistungsmerkmalen beinhaltet dies auch die Überprüfung der Anforderungen an die zu erstellende technische Dokumentation und die Überprüfung des mit einem Hersteller oder Lieferanten vereinbarten Prüfumfanges einschließlich der von diesem zu liefernden Zertifikate. Dies schließt die Festlegung von Art und Detailtiefe der Prüfdokumentation (Aufzeichnungen und Rohdaten) ein. Der Nachweis der Designqualifizierung kann am einfachsten durch Bescheinigung auf dem jeweils geprüften Ausführungsplan (RI-Schema, Konstruktionszeichnung, Bestellanforderung etc.) dokumentiert werden.

GMP-Regeln beziehungsweise die FDA machen hinsichtlich technischer Spezifikationen im allgemeinen keine detaillierten Angaben. Ausnahme sind die Anforderungen an Wasseranlagen [20], die Forderung nach nachweislich getrennten Einrichtungen und Lüftungsanlagen beim Umgang mit besonders kritischen Substanzen (Penizilline, Steroide, u. a.) und Anforderungen beim offenen Umgang mit Produkt (z. B. HEPA-Filter inkl. Validierung). Unabhängig davon gilt die ganz allgemeine Forderung, daß die technische Ausrüstung anforderungsgerecht und so beschaffen sein soll, daß Kreuzkontaminationen sicher ausgeschlossen werden können [21]. Ein Lastenheft, in dem die Anforderungen schriftlich fixiert sind ist für die Designqualifizierung daher ebenso wichtig wie die Durchsprache aller Möglichkeiten, die zu einer Kreuzkontamination führen

Designqualifizierung (DQ)	Überprüfung der Anforderungen bzgl.
Dokumentierter Nachweis, daß die qualitätsrelevanten, GMP-bezogenen Anforderungen beim Design der Ausrüstungsgegenstände einschließlich Gebäude, Räumlichkeiten und Hilfseinrichtungen angemessen berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> ● Hardware-Spezifikationen <ul style="list-style-type: none"> – Werkstoffe – Beschaffenheit – Dimensionierung / Ausführung ● Software-Spezifikationen <ul style="list-style-type: none"> – Funktionsmerkmale – Leistungsmerkmale ● Dokumentation <ul style="list-style-type: none"> – Vollständigkeit – Ausführlichkeit

Abb. 1: Definition und Umfang der Designqualifizierung (DQ).

könnten (z. B. offene Prozeßschritte, Energiezuführungen, Lüftung etc.). Sind die Anforderungen definiert, so ist bereits während der Planungsphase nach PIC/S, PI 006-2 ein formales Change Control-Prozedere in Kraft zu setzen um sicherzustellen, daß Änderungen, die während der Planungsphase erfolgen, stets mit Blick auf den möglichen Einfluß auf die Produktqualität bewertet werden.

Im nächsten Schritt, bei der Projektumsetzung, muß die korrekte Lieferung, der korrekte Aufbau und Anschluß sichergestellt werden. Dies erfolgt im Rahmen der Installationsqualifizierung.

3.2. Installationsqualifizierung

Die *Installationsqualifizierung* (Abb. 2) ist der dokumentierte Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen und gesetzlichen Vorschriften geliefert und installiert wurden. Dies beginnt mit der Überprüfung, ob die vereinbarten mitzuliefernden beziehungsweise zu erstellenden Dokumente (Bedienungsanleitungen, Ersatzteillisten, Prüfzertifikate etc.) aktuell und vollständig vorhanden sind. Es beinhaltet die Überprüfung des Lieferumfangs einschließlich Spezifikation und Kennzeichnung sowie die Überprüfung auf Unversehrtheit. Diese Prüfungen erfolgen in den meisten Fällen bereits im Rahmen der Wareneingangskontrolle. Der mit Unterschrift versehene Wareneingangsschein, der Lieferumfang und Unversehrtheit bestätigt, ist daher bereits ein wichtiges Rohdokument für die Qualifizierung. Wo angebracht (insbesondere bei

Installationsqualifizierung (IQ)	Überprüfung der Ausführung bzgl.
Dokumentierter Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen und gesetzlichen Vorschriften geliefert, installiert und angeschlossen wurden.	<ul style="list-style-type: none"> ● Dokumentation ● Lieferumfang/Vollständigkeit ● Spezifikationen/Kennzeichnung ● Installation ● Ver- und Entsorgungsanschlüsse ● Sicherheitseinrichtungen ● Gesamtzustand ● Zugänglichkeit für Wartung und Reinigung

Abb. 2: Definition und Umfang der Installationsqualifizierung (IQ).

komplexen und hochwertigen Apparaten und Maschinen) erfolgt zusätzlich eine Abnahme beim Hersteller, die ebenfalls Bestandteil der Qualifizierung ist. Es ist deshalb notwendig, Art, Umfang und Zeitpunkt der Abnahme sowie deren Dokumentation mit dem Hersteller zuvor schriftlich zu vereinbaren (z. B. im Rahmen der Bestellunterlagen). Enthält die Abnahme beim Hersteller Prüfungen, die durch Transport und/oder Neuanschluß beeinträchtigt werden könnten (z. B. Überprüfung der Email-Beschichtung bei Email-Apparaten), so müssen diese vor Ort wiederholt und die Durchführung dokumentiert werden. Eine Überprüfung des korrekten Aufbaues und der Anschlüsse erfolgt sinnvollerweise anhand der jeweiligen Ausführungspläne (z. B. RI-Schemata, Bauzeichnungen etc.) und kann auch auf diesen sehr einfach durch Unterschrift bestätigt werden. Dichtigkeitsprüfungen, ebenfalls Bestandteil der Installationsqualifizierung, werden aus praktischen Gründen oftmals im Rahmen der Wasserfahrt und damit bei der Funktionsqualifizierung durchgeführt. Die Bewertung des Gesamtzustandes und der Zugänglichkeit für Wartung und Reinigung als direkte Forderung aus den GMP-Regeln, schließen die Installationsqualifizierung ab. Der Erfolg der Installationsqualifizierung ist entscheidend davon abhängig, ob die Anforderungen an Lieferanten und Unterauftragnehmer ausreichend, insbesondere aber schriftlich spezifiziert wurden.

Um das Ergebnis der Qualifizierungsaktivitäten in ihrer Gesamtheit bewerten zu können, ist ein einheitlich gestalteter Qualifizierungsplan mit einer Liste der insgesamt durchgeführten Prüfungen erforderlich. Die Bewertung kann zusätzlich in Form eines individuellen Abschlußberichtes erfolgen.

An die Installationsqualifizierung schließt sich die Funktionsqualifizierung an.

3.3. Funktionsqualifizierung

Die *Funktionsqualifizierung* (Abb. 3) ist der dokumentierte Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter Einhaltung vorgegebener Grenzen wie beabsichtigt funktionieren. Geprüft werden manuell und mechanisch bewegte und gesteuerte Ausrüstungsteile, Schalt- und Regelkreise, Schrittfolge und Programm-Ablaufsteuerungen, Sicherheitseinrichtungen, Meß-, Anzeige- und Registriereinrichtungen. Überprüft werden aber auch alle wichtigen Apparatekenngrößen wie z. B. maximale Drehzahl, Drehrichtung oder Fördermenge, sofern dies nicht bereits im Rahmen der Abnahme beim Hersteller erfolgt ist und nicht aus oben genannten Gründen vor Ort wiederholt werden muß. Eine Funktionsqualifizierung beim Hersteller bietet sich generell bei allen komplexen Anlagen an, die als Unit gekauft werden.

Für die Durchführung der Funktionsqualifizierung ist ein ausführlicher Qualifizierungsplan notwendig, der die einzelnen Prüfungen mit Soll-Wertvorgaben beschreibt und Ist-Werte abfragt. Dieser Qualifizierungs-

Funktionsqualifizierung (OQ)	Überprüfung der Funktion bzgl.
Dokumentierter Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter Einhaltung vorgegebener Grenzen wie beabsichtigt funktionieren.	<ul style="list-style-type: none"> ● Dichtheit ● Mechanisch bewegter Teile ● Manuell bewegter Teile ● Schalt- und Regelkreise ● Schrittfolge-/Programmablaufsteuerungen ● Sicherheitseinrichtungen ● Meß-, Anzeige- und Registriereinrichtungen ● Betriebsparameter

Abb. 3: Definition und Umfang der Funktionsqualifizierung (FQ).

plan wird üblicherweise unter Mitwirkung der einzelnen Fachspezialisten im Validierungsteam diskutiert, in diesem abgestimmt und zur Durchführung formal durch den Produktverantwortlichen und die Qualitätseinheit frei gegeben. Im Falle der Abnahme beim Hersteller muß eine entsprechende Bescheinigung mit den zugehörigen Prüfrohndokumenten angefordert werden.

Für qualitätsrelevante Meß-, Anzeige- und Registriereinrichtungen erübrigt sich eine eigene Funktionsprüfung, da diese im Rahmen der Kalibrierung erfolgt. Ebenso kann bei Funktionsgruppen (z. B. Regel- und Schaltkreise) auf die Funktionsprüfung der Einzelbauteile verzichtet werden, wenn ein entsprechender Rückschluß aus der Gesamtfunktionsprüfung möglich ist.

Die in der Realisierungsphase des Projektes erstellen, beziehungsweise zusammengestellten Betreiberdokumente (insbesondere Bedienungs- und Reinigungsanweisungen) werden im Rahmen der Funktionsqualifizierung verifiziert, d. h., auf ihre Brauchbarkeit geprüft, gegebenenfalls korrigiert.

Die im Rahmen der Funktionsqualifizierung durchgeführten Prüfungen sind im allgemeinen unabhängig vom Produkt. Die Einhaltung produktabhängiger Leistungs- und Kenngrößen (z. B. Leistungseintrag im Rührkessel, Temperaturverteilung in einem Trockenschrank etc.) werden im Rahmen der Leistungsqualifizierung überprüft, die zum Teil fließend in die Prozessvalidierung übergeht.

3.4. Leistungsqualifizierung

Die *Leistungsqualifizierung* (Abb. 4) ist der dokumentierte Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten

Leistungsqualifizierung (PQ)	Überprüfung der Leistung durch:
Dokumentierter Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter aktuellen Arbeitsbedingungen (mit Produkt) die geforderten Leistungen erbringen.	<ul style="list-style-type: none"> ● Erfassung kritischer Leistungskriterien ● Festlegung der Anforderungen (Betriebsparameter) ● Festlegung der Prüfmethode ● Festlegung der Prüfhilfsmittel ● Festlegung der Akzeptanzkriterien (Grenzen)

Abb. 4: Definition und Umfang der Leistungsqualifizierung (LQ).

Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter aktuellen Arbeitsbedingungen (mit Produkt) die geforderten Leistungen erbringen.

Die Leistungsqualifizierung wird ausschließlich für ausgewählte (kritische) Systeme durchgeführt, die einen direkten Einfluß auf die Produktqualität haben. Explizit genannt werden von der FDA Wasseranlagen zur Herstellung von gereinigtem (purified) beziehungsweise hochreinem Wasser (WFI) sowie Lüftungsanlagen die in Bereichen eingesetzt werden, in denen z. B. mit staubtrockenem Produkt umgegangen wird. Aber auch Rührkesselreaktoren einschließlich Fermenter, Autoklaven, Trockenschränke, Filternutschen, Separatoren etc. können als kritisch eingestuft werden, insbesondere wenn es um die Herstellung aseptischer beziehungsweise steriler Produkte geht [22]. Jede Leistungsqualifizierung bedarf einer Einzelfallbetrachtung, die im Validierungsteam durchgeführt wird. Dabei werden festgelegt: die kritischen Leistungskriterien, die Anforderungen (Betriebsparameter), die Prüfmethode und die Prüfhilfsmittel sowie die Akzeptanzkriterien (Grenzwerte). Zum Nachweis der Reproduzierbarkeit muß darüber hinaus die Häufigkeit der Durchführungen vereinbart werden. Analog zur Prozeßvalidierung kann man entsprechend der Empfehlung der FDA die Zahl drei als Minimum ansetzen [23], wobei dies jedoch nicht zwingend ist. Alle Angaben werden im Qualifizierungsplan festgehalten, der individuell erstellt und von den Verantwortlichen frei gegeben werden muß.

Da man sich bei der Identifikation von Leistungskriterien im allgemeinen schwer tut, sollen nachfolgend einige Beispiele aus dem Wirkstoffbereich gegeben werden. Bei einem Rührkessel, bei dem es auf Gleichverteilung und Homogenität (z. B. von Reaktionspartnern) ankommt ist der Leistungseintrag beziehungsweise die Mischzeit ein Leistungskriterium. Bei Autoklaven und Trockenschränken ist es insbesondere die Temperaturverteilung im Innenraum. Bei Kristallisationsprozessen in Rührkesseln sind die Abkühlrate und das Temperaturprofil in der Flüssigphase kritische und bestimmende Größen. Beim Sterilisieren eines Fermenters ist es die Sterilisationstemperatur, die an allen Stellen erreicht und über eine definierte Zeit hinweg gehalten werden muß. Bei Filternutschen und Separatoren sind es die Rückhalterate beziehungsweise der Abscheidungsgrad. Rückhalteraten, Partikelkonzentrationen, Luftwechselzahlen und Luftdruckverhältnisse sind Leistungskriterien bei Lüftungsanlagen. Auch hier werden von seiten der GMP-Regeln beziehungsweise der FDA grundsätzlich keine Vorgaben gemacht. Es ist Ermessenssache des Betreibers, Leistungskriterien als kritisch zu definieren und die Akzeptanzkriterien festzulegen, da dieser den Prozeß am besten kennt. Er hat lediglich nachzuweisen, daß die Auswahl der kritischen Leistungskriterien fundiert, wenn möglich auf wissenschaftlichen Daten erfolgt ist (z. B. über den Entwicklungsbericht und/oder die Risikoanalyse Verfahren).

Begrenzt ist es möglich, Leistungsqualifizierungen beim Hersteller durchführen zu lassen, für den Fall, daß

Kalibrierung	Überprüfung auf Festlegung von:
Dokumentierter Nachweis, daß kritische Meßeinrichtungen im vorgesehenen Wertebereich unter Einhaltung vorgegebener Toleranzen unter aktuellen Betriebsbedingungen zuverlässig arbeiten.	<ul style="list-style-type: none"> ● Wertebereich ● Betriebsbedingungen ● Fehlergrenzen ● Toleranzen ● Kalibrierwerte ● Kalibrierzyklen

Abb. 5: Definition und Umfang von Kalibrierungsmaßnahmen.

es sich um ganzheitliche Units handelt (z. B. Sterilfilterelemente). In diesen Fällen muß die Übertragbarkeit der Ergebnisse an den endgültigen Aufstellungsort sehr sorgfältig geprüft, gegebenenfalls durch Stichproben nachgewiesen oder durch zusätzliche Prüfungen (z. B. Integritätstests) ergänzt werden.

3.5. Kalibrierung

Die FDA fordert, daß kritische Meßeinrichtungen in jedem Fall nach einem vorgegebenen Plan kalibriert werden müssen [24, 25].

Betrachtet man die *Kalibrierung* (Abb. 5) als Teil der Leistungsqualifizierung, so kann man sie definieren als dokumentierten Nachweis, daß kritische Meßeinrichtungen im vorgesehenen Wertebereich unter Einhaltung vorgegebener Toleranzen unter aktuellen Betriebsbedingungen zuverlässig arbeiten. Die Kalibrierung setzt voraus, daß Wertebereich, Betriebsbedingungen, Fehlergrenzen und zulässige Toleranzen bekannt und in einem Kalibrierprotokoll festgehalten sind. Ferner müssen die Kalibrierwerte (Vergleichswerte), -hilfsmittel und -methoden festgelegt sein. Die für die Kalibrierung eingesetzten Referenzen (Vergleichsnormale) müssen selbstverständlich ihrerseits kalibriert beziehungsweise zertifiziert sein. Schließlich muß ein Kalibrierzyklus für die regelmäßige Rekalibrierung festgelegt werden. Dieser richtet sich nach den Erfahrungen, die mit der Meßeinrichtung gewonnen wurden und kann jederzeit neuen Erkenntnissen angepaßt werden. Liegen noch keine Erfahrungen vor, so muß zunächst nach Einschätzung ein Wert vorgegeben werden (z. B. ein Jahr). Im allgemeinen hat man es bei Wirkstoffanlagen mit einer sehr begrenzten Anzahl an wirklich kritischen Meßeinrichtungen zu tun, so daß sich der Kalibrierungsaufwand in Grenzen hält. Die Rekalibrierung erfolgt im Allgemeinen nach einem vorgegebenen Kalibrierungsplan, kann aber auch unmittelbar in den allgemeinen Wartungsplan eingebunden werden.

Sowohl die Erst- als auch die Rekalibrierungen müssen gemäß den FDA-Forderungen sorgfältig dokumentiert sein. Ebenso muß der Zustand der jeweiligen Meßeinrichtung (ob kalibriert oder nicht) jederzeit erkennbar sein.

3.6. Wartung

Ein *Wartungsprogramm* (Abb. 6) ist Grundvoraussetzung dafür, daß eine Anlage (einschließlich Räumlich-

Wartung	Festlegung:
ICH Q7A 5.2 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) should be established for the preventive maintenance of equipment. § 211.67–21 CFR Part 211 (b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, ... (c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, ...	<ul style="list-style-type: none"> ● Wartungs-/Prüfpunkte ● Wartungszyklen ● Verantwortlichkeiten ● Vorgehensweise ● Dokumentation/Auswertung der Durchführung

Abb. 6: Definon und Umfang von Wartungsmaßnahmen.

keiten und Hilfseinrichtungen) im qualifizierten Zustand bleibt und wird daher auch von der FDA gefordert [26].

Neben der vorbeugenden Instandhaltung können auch Rekalibrierungs- und Requalifizierungsmaßnahmen darin eingebunden werden. Die Wartungszyklen orientieren sich ebenfalls an den im Laufe der Betriebszeit gemachten Erfahrungen, die demzufolge in Wartungsnachweisblättern, Logbüchern oder vergleichbaren Unterlagen verzeichnet und nach bestimmten Zeiträumen ausgewertet werden sollten.

3.7. Mängellisten

Grundsätzlich empfiehlt es sich, alle Qualifizierungsaktivitäten mit einer Mängelliste zu begleiten. Treten Mängel auf, so werden diese in der Liste aufgeführt, ein Zeitpunkt bis zu ihrer Beseitigung und die hierfür Verantwortlichen festgelegt. Die Qualifizierungsaktivitäten werden gegebenenfalls unterbrochen und erst nach Beseitigung der Mängel wieder aufgenommen. Dabei kann es auch vorkommen, daß Mängel, die beispielsweise erst in der OQ erkennbar werden, sich auf die bereits durchgeführte und abgeschlossene IQ auswirken und eine Requalifizierung erforderlich machen. Dementsprechend müssen Qualifizierungspläne die Flexibilität zur Revisionierung aufweisen. Am Ende steht eine abgearbeitete Mängelliste, ein fertiger Qualifizierungsbericht und eine vollständig qualifizierte Anlage, die für die Prozeß- und Reinigungsvalidierung freigegeben werden kann. Es ist wichtig, gerade im Zusammenhang mit Neuanlagen, daß mit der Erstellung von Mängellisten nicht zu früh begonnen wird, da sonst zu viele, durch den Baufortschritt bedingte Mängel aufgezeichnet werden, die im weiteren Verlauf ohnehin beseitigt werden und die Mängelliste nur unnötig aufblähen.

4. Qualifizierung bestehender Anlagen

Bei bereits bestehenden und schon länger im Betrieb befindlichen Anlagen erlaubt die FDA in begründeten

Fällen die Durchführung einer retrospektiven Validierung. Diese basiert im wesentlichen auf der Durchsicht und Auswertung der in der Vergangenheit hergestellten Produktchargen, wobei vorrangig die physikalischen und analytischen Prozeßdaten herangezogen werden [27]. Eine Anlagenqualifizierung wie unter 3. beschrieben ist hier sicherlich überzogen. Vielmehr hat sich das folgende, im Hinblick auf den Aufwand reduzierte Konzept bewährt.

Grundvoraussetzung zum Nachweis der Qualifikation der Anlagen ist eine vollständige und aktuelle technische Dokumentation. Dabei muß „vollständig“ in Form von Mindestanforderungen zunächst definiert werden (z. B. im entsprechenden Kapitel des Masterplanes). Zu nennen wären hier mindestens eine Kurzbeschreibung, RI-Schemata (oder Vergleichbares), Meßstellenverzeichnisse, Konstruktionszeichnungen, Ersatzteillisten und gegebenenfalls Prüfzeugnisse beziehungsweise Werkstoffnachweise.

Die Aktualität des Anlagenaufbaues sollte an einem geeigneten Dokument (z. B. RI-Schema) geprüft, bei Unstimmigkeiten das Dokument oder die Anlage angepaßt werden. Die Prüfung und die Übereinstimmung des Dokumentes mit dem Vor-Ort-Zustand kann auf dem jeweiligen Dokument bescheinigt werden.

Die Anlage sollte in den wichtigsten Punkten auf Einhaltung der allgemeinen GMP-Anforderungen geprüft werden (z. B. eindeutige Kennzeichnung, keine schlecht oder nicht zu reinigenden, produktberührten Teile, keine unzulässigen Verbindungen zu benachbarten Apparaten und Anlagen die zu einer Kreuzkontamination führen könnten etc.). Die Überprüfung und das Ergebnis sollten in einem Kurzbericht festgehalten werden.

Der Nachweis der Zuverlässigkeit und Funktionsfähigkeit der Anlage kann durch retrospektive Auswertung aller anlagenbezogenen Aufzeichnungen (z. B. Produktionsdaten, Log-Bücher, Schreiberprotokolle, Störungsbücher etc.) erfolgen. Auch hier sollten Vorgehensweise und Ergebnisse in einem kurzen Bericht zusammengefaßt werden.

Qualitätsrelevante Meßeinrichtungen müssen gemäß den FDA-Anforderungen in jedem Fall identifiziert und einem regelmäßigen Kalibrierungsprogramm unterworfen werden. Für die gesamte Anlage ist ein Wartungsprogramm zu erarbeiten.

Abschließend ist sicherzustellen, daß für die Anlage die notwendige Betreiberdokumentation (Bedien- und Reinigungsanleitungen, Apparate-Log-Bücher) verfügbar ist.

Grundsätzlich aber gilt, daß eine retrospektive Qualifizierung heute nicht mehr angemessen ist und grundsätzlich der prospektive Weg eingeschlagen werden muß.

5. Schlußbemerkung

Große Unsicherheit bringt oft die Tatsache, daß sowohl die einschlägigen GMP-Regeln, als auch die überwachenden Behörden (z. B. FDA) nur selten konkrete und spezifizierte Anforderungen in bezug auf die Durchfüh-

rung der Qualifizierung stellen. Vieles ist Ermessenssache des Betreibers, der seine Anlage und seinen Prozeß am besten kennt und der in letzter Konsequenz die Verantwortung dafür trägt, daß durch Anlage und Prozeß die Qualität des Produktes nicht nachteilig beeinflußt wird. Gleichzeitig ist damit aber auch der Freiraum geschaffen, die Umsetzung der GMP- und Behördenanforderungen mit Augenmaß, d. h. mit einem den Erfordernissen angepaßten Aufwand durchzuführen, gerade auch in bezug auf die Anlagenqualifizierung und die Prozeßvalidierung.

So ist zum Beispiel ersichtlich geworden, daß bei der Qualifizierung zwar nicht auf einen gewissen Formalismus verzichtet werden kann. Es muß jedoch nicht so formal sein, daß das erzeugte Papier die eigentlichen Tätigkeiten und Ergebnisse verdeckt oder Prüfungen allein auf eine formelle Qualifizierung ausgerichtet werden. Vielmehr sollte man eingehend prüfen, welche der oben beschriebenen Vorgänge bereits in irgendeiner Form im normalen betrieblichen Ablauf bereits durchgeführt werden und lediglich besser koordiniert und dokumentiert werden müssen. Ebenso sollte die Einstufung von Anlagen, Anlagenteilen und Meßeinrichtungen mit Sachverstand vorgenommen werden, da hierdurch der Qualifizierungs- und Validierungsumfang bestimmt wird.

Eine ganz eigene Stellung nimmt aufgrund der Komplexität und des Umfangs die Validierung computerisierter Systeme ein. Um den Rahmen der Ausführungen nicht zu sprengen, wurde auf dieses Thema bewußt verzichtet.

6. Literatur

- [1] WHO, Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products, Technical Report Series, No. 823, English Version, Kap. 18 (1992)
- [2] PIC (Pharmaceutical Inspection Convention), Richtlinie für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe, Juni 1987, (PH 2/87)
- [3] Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals (Office of Regulatory Affairs and Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, Sept. 1991), Revised May 1994
- [4] FDA, Guidance for Industry, Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients, draft guidance, March 1998
- [5] ICH, Q7A, Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, accepted by FDA August 2001
- [6] Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Recommendations on „Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S PI 006-2, 26. Oktober 2004
- [7] APIC – Active Pharmaceutical Ingredient Committee <http://apic.cefic.org/publications>
- [8] Martinez, E. R., An FDA Perspective on BPC GMPs, Control and Validation, Pharm. Eng., May/June 1994

[9] European Commission, Directorate-General III, Concept paper on a Community regulatory framework on Good Manufacturing Practice and certification of starting materials for the industrial manufacture of medicinal products, Brussels, July 1995

[10] Eudralex, Vol. 4, Annex 15, Qualification and Validation, 1. Sept. 2001

[11] Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

[12] FDA, Guideline on General Principles of Process Validation, (Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health, Rockville, MD, May 1987, Reprinted May 1990)

[13] Lingnau, J., Allgemeine Grundsätze der Validierung, Vortrag anlässlich des Concept-Symposiums „Validierung im Rahmen europäischer Richtlinien“, 15./16. Oktober 1990, Frankfurt/Main

[14] Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals (Office of Regulatory Affairs and Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, Sept. 1991), Revised May 1994

[15] ICH, Q7A, Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, issued by FDA August 2001, S. 2

[16] FDA, Guideline on General Principles of Process Validation, S. 14

[17] Sawyer, J., Stotz, R.W., Validation Requirements for BPC's, Pharm. Eng. **Vol 48**, September/October 1992

[18] FDA, A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for the 21st Century, <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm>

[19] ICH, Q9, Quality Risk Management, November 2005

[20] Guide to Inspections of High Purity Water Systems (Office of Regional Operations and Regulatory Affairs, July, 1993)

[21] Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, S. 6

[22] Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, S. 8

[23] Guideline on General Principles of Process Validation, S. 16

[24] Code of Federal Regulation, Title 21, Food and Drugs (U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., Sept. 29, 1978) Vol. 43, No. 190, Book 2, pp. 45013–45089. CFR Part 211, Current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals, 211–268

[25] Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, S. 2

[26] Code of Federal Regulation, Title 21, Food and Drugs, 211–267

[27] Martinez, E. R., An FDA Perspective on BPC GMPs, Control and Validation, S. 14

Aktualisierte Arbeit aus der Schriftenreihe „pharma technology journal“ mit dem Titel „GMP für die Wirkstoff-Herstellung“ (2003).