

Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung

Anregungen für die Praxis – Teil 3: Es geht los – die Umsetzung^{*)}

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.

Grundbegriffe sind definiert, das Vorgehenskonzept ist festgelegt, der Qualifizierungsumfang ist mittels Risikoanalysen identifiziert und in Masterdokumenten hinterlegt. Rollen und Verantwortlichkeiten sind aufseiten des pharmazeutischen Herstellers abgestimmt, GMP-relevante Anforderungen an die technischen Systeme sind klar beschrieben. Damit steht der Umsetzung des Projektes nichts mehr im Wege – oder doch? Spätestens jetzt kommen jede Menge weitere Parteien – Hersteller, Lieferanten Montagefirmen, kurz: die Projektpartner – mit ins Spiel. In der sogenannten EPC-Phase (Engineering – Procurement – Construction) nimmt das Projekt an Fahrt auf und es kommt die volle Dynamik und Komplexität zum Tragen. Jetzt beweist es sich, wie gut ein entwickeltes Qualifizierungskonzept ist, wie einfach oder schwierig sich Lieferanten und deren Zuarbeit einbinden lassen. Jetzt trifft GEP auf GMP und das Thema der „integrierten Qualifizierung“, die Kombination aus normalen Ingenieurertätigkeiten und Tätigkeiten der Qualifizierung, käme zur vollen Entfaltung und könnte die Effizienz des Projektes steigern, wäre der Prozess ausreichend etabliert, was aber leider bis heute noch nicht durchgängig der Fall ist.

Der folgende Beitrag beschäftigt sich mit dem Thema der Auswahl und Einbindung der am Projekt beteiligten Parteien, mit den notwendigen Qualitätssystemen und -vereinbarungen, mit der zielgerichteten Nutzung von Tests, die vonseiten des Lieferanten im Werk (FAT) und auf der Baustelle (SAT) durchgeführt werden. Es wird auf die typischen Qualifizierungsaktivitäten im Zusammenhang mit Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) und Performance Qualification (PQ) eingegangen und am Ende noch kurz beleuchtet, warum es keine (oder nur sehr wenige) wirkliche Fast-Track-Projekte gibt. Auch in diesem Beitrag sollen die Aktivitäten, nicht die Dokumente und nicht die Begriffe im Vordergrund stehen.

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.

Basic terms are defined, the procedural concept is fixed, the scope of qualification is identified by means of risk analyses and stored in master documents. Roles and responsibilities are coordinated on the side of the pharmaceutical manufacturer, GMP relevant requirements for the technical systems are clearly described. So, nothing stands in the way of implementing the project – or does it? Now, at the latest, many other parties – manufacturers, suppliers, assembly companies – in short: the project partners – come into play. In the so-called EPC phase (Engineering – Procurement – Construction) the project picks up speed and the full dynamics and complexity becomes obvious. Now it proves how good a developed qualification concept is, how easy or difficult it is to integrate suppliers and their input. Now GEP meets GMP and the topic of “integrated qualification”, the combination of normal engineering activities with qualification activities, would come to full fruition and could increase the efficiency of the project if the process were sufficiently established, which unfortunately is not yet the case consistently.

The following article deals with the topic of selection and involvement of the parties involved in the project, with the necessary quality systems and agreements, with the targeted use of tests carried out by the supplier in the factory (FAT) and on the construction site (SAT). The typical activities in relation with the qualification phases Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) and Performance Qualification are discussed and at the end it is briefly explained why there are no (or only very few) real fast-track projects. In this paper, too, the activities, not the documents and not the terms, should be in the focus.

^{*)} Teil 1 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020;82(1):62–71. Teil 2 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020;82(4):452–460.

**Mit den Besten zum Erfolg/
Lieferantenqualifizierung**

Jeder möchte sie gerne haben und jeder möchte gerne mit ihnen zusammenarbeiten, und zwar „nur“ mit ihnen – den besten Lieferanten, Herstellern, Montagefirmen und/oder Dienstleistern. Und dies natürlich erst recht, wenn es um besonders qualitätskritische technische Systeme und Anlagen geht. Die Auswahl ist einfach – man sucht sich bekannte Namen, führt „schnell“ ein Lieferantenaudit durch, schaut sich die typischen Referenzen an und wenn dann auch noch der Preis stimmt, ist das Thema erledigt!? Weit gefehlt – Tatsache ist, dass es nicht alleine auf die Firmen und die Produkte, sondern auf deren Experten ankommt und dass in einem boomenden Markt mit zunehmend kürzeren Lieferterminvorgaben und Fachkräftemangel es gar nicht so viele hocherfahrene Experten geben kann, wie der Markt eigentlich braucht. Daher werden andere Aspekte wichtig, wie z. B. die Standardisierung und in Verbindung damit die in den Unternehmen etablierten Fertigungs-, Prüf- und Qualitätssicherungsprozesse. Und diese gilt es spätestens im Rahmen der Lieferantenaudits ganz konkret und intensiv zu hinterfragen. Ein einfacher Fragebogen oder ein schneller Besuch reichen da nicht aus. Informationen wie Firmenhistorie, Größe, Bonität, etablierte Technologien, Entwicklungen, Zertifizierungen und Referenzen sind sicher wichtig, wichtiger aber noch sind folgende Fragen (ausgehend z. B. von einem Systemlieferanten):

- Wie erfolgt die Wareneingangsprüfung insbesondere im Zusammenhang mit vorgeprüften Bauteilen und zertifizierten Werkstoffen (metallische Werkstoffe, Elastomere)?
- Wie erfolgt das Zertifikatsmanagement und wie wird ausgeschlossen, dass zertifizierte und nicht zertifizierte Materialien (z. B. Elastomer -Dichtungen) im

weiteren Fertigungsprozess verwechselt werden?

- Wie wird sichergestellt, dass Fertigungen nur auf Basis freigegebener technischer Unterlagen erfolgen und wie wird mit sich ergebenden Änderungen im Fertigungsprozess umgegangen?
- Wie ist das Dokumentenmanagement in Bezug auf technische Unterlagen, Versionskontrollen, Rot-Master-Dokumente¹⁾ usw. geregelt?
- Welche Qualitätszwischenprüfungen sind etabliert und wie werden diese und deren Ergebnisse dokumentiert?
- Welche Fertigungskontrollen gibt es für das Endprodukt und in welchem Detaillierungsgrad werden diese aufgezeichnet?
- In welchem Umfang und wie detailliert liegen Testspezifikationen vor, insbesondere für die Phasen FAT und SAT?
- Wie ist der Zustand eingesetzter Mess- und Hilfsinstrumente, die bei Qualitätskontrollen eingesetzt werden (z. B. Kalibrierung)?
- Welche Projektmanagement-Prozesse sind etabliert, insbesondere wenn es um Unternehmen geht, die später vor Ort beim Kunden in die Anlagenerrichtung mit eingebunden sind?

Diese und mehr Fragen sind gezielt an das zur Auswahl stehende Unternehmen zu richten. Dabei genügt es nicht, die Antwort verbal oder im Rahmen einer PowerPoint-Präsentation zu erhalten. Wichtig ist, dass man sich vor Ort von der Existenz der Prozesse und deren aktiver Umsetzung – z. B. anhand bereits durchgeführter Projekte und deren Dokumentation – überzeugt.

Damit soll nicht unterstellt werden, dass diese Unternehmen Qualitätsprozesse nur vorgeben, ohne

¹⁾ Master-Kopie eines technischen Dokumentes (z. B. Konstruktionszeichnung) in die alle Änderungen zunächst von Hand in Rot eingetragen werden bis daraus die nächste Version entsteht.

diese etabliert zu haben. Es ist aber auch ein Stück Wahrheit, dass die Kernkompetenz und der Fokus gerade von Herstellern und Lieferanten mehr auf den Produkten liegt, die Anforderungen an eine umfangreich dokumentierte Qualitätssicherung aufseiten der Kunden aber durchaus einen weit höheren und für das Endergebnis (die GMP-Compliance) nicht unwesentlichen Stellenwert einnimmt. Und so ist es leider auch keine Seltenheit, dass es in der Zusammenarbeit mit Lieferanten gerade beim Thema Dokumentation oft Überraschungen und viele Diskussionen gibt.

Das Lieferantenaudit ist sicher eine wichtige und etablierte Methode,

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.

sich von der Qualität seiner Projektpartner zu überzeugen. Allerdings ist dies beschränkt auf die projektkritischen Lieferanten, die prozess- und qualitätskritische Systeme oder Dienstleistungen bereitstellen. Zeit- und Budgetrahmen lassen es normalerweise nicht zu – und es ist auch nicht sinnvoll –, jeden einzelnen Projektpartner einem intensiven Audit zu unterziehen. Hier gibt es weitere, nachfolgend beschriebene Werkzeuge, um die notwendige Qualität zu sichern.

Spielregeln auf der Baustelle/ der Projekt- und Qualitätsplan

Unabhängig vom Qualitätssicherungssystem des jeweiligen Projektpartners ist es gerade bei komplexen Projekten wichtig und in jedem Fall zu empfehlen, die Zusammenarbeit mit und die Kommunikation zwischen den Parteien frühzeitig und detailliert für jedes einzelne Gewerk zu regeln. Dies reicht vom Architekten über den Bauunternehmer bis hin zum Reinraumbauer, zu den Montagefirmen und den Geräte- und Systemlieferanten. Die wichtigsten Themen, die es spezifisch für ein Projekt zu regeln gilt, umfassen u. a.:

- die Projektorganisation mit Rollen und Verantwortlichkeiten,
- die Kommunikation in Bezug auf die Ansprechpartner, die zu vereinbarenden Jour-fixe-Besprechungen, die E-Mail-Kommunikation, Verteiler und Projektnotizen,
- den regelmäßigen Fortschrittsbericht einschließlich Mängel- und Abweichungsbericht,
- das Dokumenten-Management einschließlich Kennzeichnung, Versionskontrolle, Umlauf, Ablage, Archivierung (Dies sollte auch die Festlegung von Fristen für Prüfung und Freigaben beinhalten, ebenso wie den Umgang mit Kopien, die rein zur Information gedacht sind.),
- das für die Projektphase gültige Change Management mit Regelungen zur Dokumentation und Abstimmung,

- die Definition wichtiger Halte- und Entscheidungspunkte, einschließlich der für die Entscheidung Verantwortlichen, sowie die Art und Weise der Dokumentation von Entscheidungen,
- die Festlegung detaillierter Planungs- und Fertigungsabläufe mit Blick auf Schnittstellen zum Auftraggeber oder zu anderen Gewerken, insbesondere Schnittstellen zur Qualitätseinheit des Auftraggebers und späteren Anlagenbetreibers,
- das Eskalationsmanagement zur Weiterleitung von kritischen, auf bestimmten Ebenen nicht zu lösenden Problemen, die dann in den nächst höheren Entscheidungsebenen zu lösen sind.

Auch hier ist die Auflistung nicht vollständig und kann in Umfang und Detailtiefe je nach Projekt variieren. Es hat sich etabliert, solche Regelungen in einem „Projekt- und Qualitätsplan“ (PQP) festzuhalten, der entweder vom jeweiligen Projektpartner individuell oder von einem Projektsteurer bzw. einer übergeordneten Ingenieureinheit zentral erstellt wird. Die zentrale Variante ist bei hoch komplexen Projekten mit vielen Projektpartnern zu bevorzugen. Ein Musterbeispiel findet man in dem von der European Compliance Academy (ECA) neu herausgegebenen Leitfaden zur Integrierten Qualifizierung und Validierung [1].

Ungeachtet der Bezeichnung des Dokumentes ist auch hier wieder essenziell, dass die Inhalte – die Arbeitsabläufe – detailliert und spezifisch beschrieben sind: *Wer* macht *was*, *wie* und *wo* ist es dokumentiert. Ein Copy-&-Paste-Dokument mit sehr allgemeinen Formulierungen wird die Qualität nicht unterstützen. Ein Beispiel eines detaillierten Arbeitsablaufes im Zusammenhang mit technischen Unterlagen wurde in einer früheren Publikation beschrieben [2].

Zu den oben aufgeführten Regelungen selbst können noch folgende wichtige Erfahrungswerte ergänzt werden:

- Bei E-Mails ist z. B. die Einrichtung zentraler Projekt-E-Mail-Konten zu empfehlen, hinter denen sich der individuelle Verteiler verbirgt, um so am Ende die gesamte Kommunikation in einem E-Mail-Archiv zu haben.
- Grundsätzlich sollten in der Projektkommunikation E-Mails wie eine verbale Kommunikation betrachtet werden. Wichtige Informationen sollten eher in einem Dokument der E-Mail angehängt, nicht in der E-Mail selbst sein. Dies vereinfacht die Ablage und Nachverfolgung.
- Bei Notizen ist zu empfehlen, diese als reine „Ergebnisnotizen“ zu gestalten, d. h., es werden nur die Ergebnisse, Festlegungen und Todos einer Besprechung dokumentiert, keine Prosa.
- Die wichtigsten Steuerungselemente eines Projektes sind und bleiben der Projektterminplan und eine fortlaufende Offene-Punkte-Liste, die bestenfalls nach Gewerken aufgeteilt ist, aber zentral verwaltet wird. Es gilt nachzuverfolgen, *wer*, *was* bis *wann* erledigt haben muss.
- Ein kritischer Punkt sind die Schnittstellen zur Qualitätseinheit des späteren Anlagenbetreibers. Da dies grundsätzlich mit zusätzlichen Personalressourcen und Zeitaufwand verbunden ist, sollte hier die Einbindung auf das regulatorisch Notwendige und für die spätere Produktqualität Sinnvolle reduziert werden. Die Einbindung der Qualitätseinheit in alle technischen Details erscheint nicht sinnvoll.
- Auch das Change Management kann sich zu einem Projekthindernis entwickeln, wenn man versucht, restlos alle Änderungen hiermit zu behandeln. Es sollte daher versucht werden, dieses auf die Änderung wichtiger qualitätsrelevanter Fakten zu konzentrieren, die normalerweise in den Betreiberanforderungen definiert sind.
- Schließlich sei nochmals an das Thema „Abweichungsmanage-

ment“ erinnert. Auch hierzu sollte frühzeitig und eindeutig z. B. im PQP festgelegt werden, was ein technischer, noch zu behebbender Mangel ist, der üblicherweise auf einer einfachen Mängelliste aufgeführt wird, und was eine kritische Abweichung, bei der wiederum die Qualitätseinheit ins Spiel kommt, Ursachen ermittelt und bewertet werden müssen. Auch hier können die Betreiberanforderungen und daraus abgeleitete Akzeptanzkriterien herangezogen werden, um zu definieren, was eine Abweichung von diesen Festlegungen ist.

Die Liste kann beliebig erweitert werden, würde dann aber mehr zum Themenfeld eines guten Projektmanagements gehören als zum Thema der Qualifizierung.

Der Fachexperte ist gefragt/ Design Review

Die EPC-Phase beginnt mit dem Detail Engineering, bei dem Fachingenieure und Konstrukteure die in den Betreiber- und Systemanforderungen festgelegten Wünsche in detaillierte Ausführungsdokumente übersetzen. Hierbei muss gewährleistet sein, dass alle Anforderungen vollständig und korrekt umgesetzt sind und auch allgemeine, in den Betreiberanforderungen nicht explizit genannte GMP-Kriterien berücksichtigt wurden. Zu den allgemeinen designrelevanten GMP-Kriterien gehören (abhängig von Produkten und Prozessen) u. a.:

- einfache und gute Reinigbarkeit (z. B. glatte Oberflächen),
- Totraumfreiheit (Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Keimnestern),
- Beständigkeit (geeignete metallische und nicht-metallische Werkstoffe),
- Entleerbarkeit (Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Keimnestern),
- gute Zugänglichkeit für Wartung und Kalibrierung usw.

Im Prinzip leiten sich alle „allgemeinen GMP-Design-Kriterien“ aus der Forderung ab, dass nichts zu irgendeiner Art von Kontamination des später in der Anlage hergestellten Produktes beitragen darf. Dies wiederum richtet sich wesentlich an ein Design, welches eine gute Reinigbarkeit, in manchen Fällen eine gute Sterilisierbarkeit erlaubt und auch Kontaminationen durch ungeeignete Werkstoffe vermeidet. Gängige Standards der ASME, ASTM, EHEDG, 3-A, ISO²⁾ und andere bieten hier unter den Titeln „Hygiene Design“ und „Aseptik Design“ vielfältige technische Lösungsansätze.

Die Sicherstellung der vollständigen und korrekten Umsetzung von Anforderungen erfolgt maßgeblich im Rahmen von Dokumentenprüfungen, den „Design Reviews“. Dies ist durchaus eine ingenieurtypische und nicht ausschließlich eine Qualifizierungsaufgabe. Ein solches Dokumentenreview wird z. B. auch mit Blick auf Sicherheitsaspekte durchgeführt. Hierzu geht ein Fachkollege (Vieraugenprinzip) das erstellte technische Dokument systematisch durch, prüft wesentlich auf Basis seiner Expertise und markiert kritische Punkte in dem technischen Dokument. Danach wird das Dokument korrigiert und überarbeitet.

Im Falle einer GMP-regulierten Anlage wird prinzipiell nichts anderes gefordert, außer, dass der Ablauf systematisch und ausführlich dokumentiert sein muss. Idealerweise steuert man dies mithilfe einer Checkliste, einem Review-Plan, der zugleich das Aufzeichnungsprotokoll enthält. Hierin definiert man zunächst das technische System mit Systemgrenzen, dessen Ausführungsdokumente geprüft werden sollen. Man legt die für die Prüfung verantwortlichen Personen fest und

²⁾ ASME, ASTM, EHEDG und 3-A sind amerikanische und europäische Industrieverbände, die verschiedene Standards zum Thema Hygiene- bzw. Sterildesign herausgebracht haben.

auch den Prozess, wie das Review erfolgt und wie Ergebnisse dokumentiert werden (z. B. direkt auf dem technischen Dokument). Man fragt ab, ob alle Voraussetzungen für das Review gegeben sind, z. B.,

- dass die Betreiberanforderungen zu dem System vorliegen,
- dass diese intensiv vom Systemlieferanten geprüft und beantwortet wurden,
- dass die Anforderungen mithilfe einer Risikoanalyse hinterfragt wurden,
- dass die GMP-Regularien, die zu beachten sind, vereinbart wurden,
- dass Änderungen gegenüber der Ursprungsversion der Betreiberanforderungen dokumentiert und berücksichtigt sind.

Schließlich definiert man jene Dokumente, die einem intensiven Review unterzogen werden sollen und listet diese im Protokoll mit der aktuellsten Revisionsnummer auf. Typischerweise gehören dazu: Rohrleitungs- und Instrumentenfließbilder (R&I-Fließbilder), Konstruktionspläne, Layoutpläne, Funktionspläne, Kanalverlaufspläne, Spezifikationslisten, Elektropäne, Isometrien u.v.m.

Für das Review selbst ist es am einfachsten, direkt das technische Dokument mit Stempel als „Prüfdokument“ zu kennzeichnen, das Review wie zuvor beschrieben durch einen Fachexperten durchführen und Feststellungen direkt auf dem Dokument notieren zu lassen. Dabei sollte die Betreiberanforderung als Checkliste dienen und jeder Anforderungspunkt direkt oder über eine Traceability-Matrix als „geprüft“ abgehakt werden. Damit wird sichergestellt, dass kein Anforderungspunkt vergessen wurde. Das geprüfte Dokument muss am Ende als „geprüft“ gekennzeichnet, datiert und unterschrieben werden.

Nicht oder falsch umgesetzte Anforderungen oder Zeichnungsfehler müssen korrigiert werden. Abweichungen von Vorgaben, die sich nicht wie geplant umsetzen lassen, müssen als Abweichung dokumen-

tiert und mit dem Betreiber und der Qualitätseinheit besprochen werden. Die Abarbeitung und das Ausfüllen des Review-Protokolls führen dann zum finalen Design-Review-Bericht.

Im Grunde ist dies eine Ingenieuraufgabe, weshalb hier zunächst auch vom Design-Review-Protokoll und -Bericht gesprochen wird. Sie kann als wichtiger und wesentlicher Teil in die Designqualifizierung eingebunden werden, wenn die Aktivitäten zuvor mit der Qualitätseinheit des Betreibers abgesprochen und von dieser freigegeben wurden. Das Review selbst sollte aber Sache des Fachexperten sein, der natürlich zwingend eine andere Person als der Planer oder Konstrukteur sein muss. Die Designqualifizierung kann dann noch weitere Prüfpunkte wie etwa frühzeitiger Abgleich der Betreiberanforderungen mit der Lieferantenspezifikation beinhalten.

Technische Prüfungen/FAT, SAT, Pre-Commissioning

Es ist selbstverständlich, dass speziell Systemlieferanten – unabhängig von den GMP-Anforderungen – ihre Produkte zu unterschiedlichen Zeitpunkten und nach eigenen Vorgaben prüfen. Dies gilt insbesondere nach der Fertigstellung im Herstellerwerk im Rahmen der Fertigungsendkontrolle. Diese erfolgt meist ohne Kunde und mit eigener interner Dokumentation. Prüfpunkte sind u. a.:

- vollständige Umsetzung nach Plan,
- korrekte Spezifikationen (Materialien und Bauteile),
- Maßhaltigkeit und Toleranzen,
- Fertigungsgüte (Verbindungen, Oberflächen),
- Installation (Anordnung der Bauteile, Ausrichtung, Dichtigkeit),
- Basisfunktionen (Alarm-, Schaltfunktionen, Reglerfunktionen),
- Leistungsparameter (abhängig vom System und sofern im Werk machbar).

Wird der Kunde mit eingebunden (oft nur ein bestimmter Prozentsatz an Prüfungen), so spricht man mittlerweile offiziell vom Factory Acceptance Test (FAT) und legt hierfür eine zumeist wesentlich formellere Dokumentation zugrunde, die vorab auch mit dem Kunden abgestimmt, in vielen Fällen vom Kunden freigegeben wird. In diesen Dokumenten werden die Prüfungen mit Durchführungsanweisungen und Akzeptanzkriterien gelistet und die Ergebnisse als „Ist-Werte“ eingetragen. Man unterscheidet hier bereits zwischen FAT-Protokoll und FAT-Bericht. Von den Prüfpunkten hat sich allerdings nichts geändert, es sind nahezu die gleichen wie die oben gelisteten.

Nach dem Transport, der Aufstellung und dem Anschluss des Systems am Bestimmungsort sind einige der zuvor durchgeführten Prüfungen zu wiederholen – dann, wenn der Transport einen negativen Einfluss auf das Prüfergebnis hätte haben können. Ferner sind Prüfungen durchzuführen, die zuvor im Herstellerwerk nicht möglich waren (z. B., weil entsprechende Energieversorgungen nicht zur Verfügung standen). Diese Prüfungen laufen unter dem Begriff Site Acceptance Tests (SAT) und werden formal genauso behandelt wie die des FAT. Auch hier bekommen der spätere Betreiber und seine Qualitätseinheit bereits ein Mitspracherecht.

Der FAT und der SAT sind ureigene Prüfungen der Systemlieferanten. Sind die Systeme miteinander verschaltet und zu einer gesamtheitlichen Anlage verbunden, sind weitere technische Prüfungen erforderlich, die das reibungslose Zusammenspiel belegen. Dies gilt insbesondere bei Mehrkomponentenanlagen, wie sie im Bereich der Wirkstoffherstellung oder bei Biotechnanlagen üblich sind. Diese Prüfungen fallen unter den Begriff „Pre-Commissioning“ und werden ebenfalls nach detaillierten Checklisten und oft auch basierend auf technischen Unterlagen durchgeführt. Ein sehr bekanntes Beispiel ist der R&I-Walk-down, d. h., der zustän-

dige Ingenieur läuft die Anlage systematisch anhand des R&I-Fließbildes ab und notiert auf diesem sämtliche Auffälligkeiten und Abweichungen. Typische ergänzende Prüfungen sind hier:

- Anschluss an die korrekten Ver- und Entsorgungseinrichtungen,
- korrekte Verschaltung der Systeme untereinander,
- Funktions- und Steuerungsabläufe, Verriegelungen, Funktion der Sicherheitseinrichtungen und Automatisierung,
- Dichtheit der Verbindungsleitungen,
- generelle Unversehrtheit und Zugänglichkeit usw.

Interessanterweise werden gerade diese Prüfungen – obwohl von enormer Bedeutung – zunächst nicht so kritisch betrachtet, wie dies beim FAT und SAT der Fall ist. Die Art und Weise und der Detaillierungsgrad der Dokumentation wird oft den Ingenieuren überlassen und dort reichen die Standards von nahezu kaum vorhandener Aufzeichnung bis hin zu höchst professionellen Checklisten und Prüfdokumenten je nach Historie und Herkunft des Ingenieurunternehmens. Unternehmen die z. B. aus dem Bereich der Petrochemie kommen, können – aufgrund der hohen Sicherheitsstandards solcher Anlagen – oft mit hoch präzisen Dokumenten- und Checklistsensystemen aufwarten (s. Abb. 1).

Im Fertigarzneimittelbereich spielt das Pre-Commissioning allenfalls bei der Reinraumtechnik und der technischen Gebäudeausrüstung eine Rolle, da die meisten Prozessanlagen in sich fertig geschlossene Systeme darstellen, die nicht weiter verknüpft werden (z. B. Coater, Tablettenpresse). Die technische Prüfung der Prozessanlagen ist hier ausreichend über den FAT und SAT abgedeckt.

Vertrauen ist gut .../die Qualifizierung

Die zuvor beschriebenen Prüfungen sind allesamt den technischen Tests

■ Abbildung 1

LOGO	CLIENT			Report No.						
	LOCATION		Lot No.	Sub-lot No.						
	PROJECT		System Description							
Mechanical Check List : Drum										
Item No.	Service	DWG/DOC. No.	Manufacturer	No. of Sheet						
Inspection										
No.	Check List	Result								
		Yes	No							
1	Check that nameplate details are correct and complete.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
2	Check location, elevation, orientation and level of vessel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
3	Check that baseplate is grouted and the anchor bolts are fully tightened.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
4	Check for any installation damage.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
5	Check that vessel and internals are installed in accordance with approved drawings.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
6	Check cleanliness of vessel and internal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
7	Check that pipe flanges correctly align with nozzle flanges when pipe is disconnected.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
8	Check that all internal bolts are tightened.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
9	Check all platforms and ladders are in accordance with approved drawings and manways are accessible and suitable for operation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
#	Check painting , insulation, internal lining for damage.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
#	Check that manhole covers are ready for closing.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
Comments										
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <th colspan="2">Inspection Result</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%;">Accept</td> <td style="width: 50%;">Reject</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>					Inspection Result		Accept	Reject		
Inspection Result										
Accept	Reject									
Prepared by :	Verificado por :	Performed by :	Accepted by :							
Date :	Date :	Date :	Date :							

Beispiel Pre-Commissioning-Checkliste (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

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

Prüfungen zur System-Errichtung

DOKUMENTATION

- technische Dokumentation (Ersatzteillisten, R&Is, Konstruktionszeichnungen)
- Zertifikate (Werkstoffe, Fette/Öle, FAT/SAT, Lieferantenzertifikate)
- Handbücher (für Betrieb, Reinigung, Wartung)

SPEZIFIKATION

- Spezifikationen (gemäß Etiketten & Schildern)
- Spezifikationen (gemäß Zeichnungen und Zertifikaten)
(beinhaltet z. B. Hygienesignanforderungen)

INSTALLATION

- Aufstellung, Anordnung, Position von Einzelkomponenten
- Gefälle, Hoch- und Tiefpunkte, Entleermöglichkeiten, Zugänglichkeit
- Anschlüsse und Umgebung

Typische Prüfpunkte Konstruktion und Installation.

zuzuordnen, die unabhängig von den GMP-Anforderungen im Rahmen einer guten Ingenieurpraxis immer durchgeführt werden sollten. Wird dabei gegen klar vorgegebene Akzeptanzkriterien geprüft, spricht man gemeinhin auch von der Verifizierung, also der Bestätigung, dass ein gewünschtes Ergebnis erreicht wird. Im GMP-regulierten Umfeld wird jedoch noch mehr erwartet: die eindeutige Bestätigung mit formalem Nachweis, dass das technische System „fit for intended use“ – fähig für die beabsichtigte Nutzung – ist, wobei die Nachweisführung unter der Aufsicht der Qualitätseinheit des Anlagenbetreibers zu erfolgen hat. Wichtig ist, dass der Prüfumfang, die Prüftiefe und die Akzeptanzkriterien, die für den Nachweis herangezogen werden, zuvor mit der Qualitätseinheit abgestimmt und formal zur Durchführung freigege-

ben wurden – z. B. mithilfe der Qualifizierungspläne.

Der Prüfumfang selbst reicht von der Sicherstellung des vollständigen Lieferumfangs und der Unversehrtheit über die korrekte Spezifikation, Aufstellung und Installation bis hin zur Sicherstellung, dass alle Funktionen gewährleistet und fehlerfrei sind. Die Abb. 2 und 3 zeigen eine Auflistung an Prüfpunkten, die mindestens im Rahmen einer Qualifizierung abgedeckt sein müssen.

Bei genauer Betrachtung stellt man fest, dass diese Prüfungen kaum von denen abweichen, die im Rahmen einer guten Ingenieurspraxis durchgeführt werden. Genau das wurde schon lange zurück auch in dem von der PIC/S zum Thema Validierung herausgebrachten Leitfaden zum Ausdruck gebracht. Dort steht: „The concept of equipment qualification is not a new one. Many suppliers

have always performed equipment checks to confirm functionality of their equipment to defined specifications, both prior to and after installation.“ Und weiter: „However, documented records of qualification and validation work in general have sometimes not been given sufficient consideration by either equipment supplier or pharmaceutical companies in the past.“ [3]

Mit anderen Worten: die Prüfkriterien sind nahezu gleich, der wesentliche Unterschied zu einer Qualifizierung liegt wohl in der Dokumentation und in der Einbindung der Qualitätseinheit.

Auch wenn diese Aussagen noch heute – zumindest für die meisten in Abb. 2 und Abb. 3 aufgeführten Prüfungen – zutreffen, so gibt es doch noch weitere Kriterien, die eine Qualifizierung ausmachen und beachtet werden müssen. So ist der

■ Abbildung 3

Prüfungen zur System-Funktion

BASIS FUNKTIONEN

- Dichtheitsprüfungen (im Rahmen erster Wasserfahrten)
- Mechanisch bewegte Teile (Pumpen, Rührer – Motorenfunktion/Drehrichtung)
- Schalter, Alarmer, Verriegelungen (einschl. Sicherheitseinrichtungen)

AUTOMATISIERUNG

- Regel- und Kontrolleinrichtungen (z. B. Heizen, Kühlen)
- Ablaufsteuerungen (z. B. Sterilisationsprozesse)
- Programmierungen (z. B. Rezeptverwaltungen, Datenaustausch)

BETRIEBSABLAUF

- erste Wasserfahrten, Zusammenspiel der Komponenten
- Test der Betriebsparameter bei Normalbedingungen
- **Test der Betriebsparameter an den Parametergrenzen**

Typische Prüfpunkte Funktion.

Betreiber z. B. gehalten, Anlagen nicht nur an ihrem vorgesehenen Betriebspunkt zu prüfen, sondern auch die Funktionalität an den Betriebsparametergrenzen nachzuweisen (s. Abb. 3). Und weitergehend ist der Betreiber gehalten, insbesondere die Leistungsfähigkeit in Bezug auf den vorgesehenen Prozess und die vorgesehenen Produkte zu zeigen und sicherzustellen. Können gewünschte Durchsätze und Ausbeuten konstant erreicht werden, kann die Homogenität beim Mischer nach vorgegebener Zeit oder die exakte vorgegebene Dosierung bei einer Abfüllung erreicht werden? Können Parameter, die für die Produktqualität entscheidend sind, innerhalb der Genauigkeit gehalten werden? Oder aber, sind auch die Sterilisationsprozesse so zuverlässig in Bezug auf die Temperaturverteilung und Zeiteinhaltung, dass für das Produkt kein

Risiko besteht? All diese Fragen sind mithilfe entsprechender Testdurchführungen nachzuweisen, wobei über allem die Qualitätseinheit wacht.

Mit anderen Worten: Während alle Basisprüfungen in Bezug auf spezifikationsgerechte Herstellung und Installation einschließlich Sicherstellung von Basisfunktionalitäten mehr oder weniger über ein gutes Ingenieurwesen abgedeckt werden, bleibt die Verantwortung für den Nachweis der Leistungsfähigkeit beim Betreiber. Er muss abgesichert über Entwicklung und Risikoanalysen die kritischen Qualitätsattribute seiner Produkte und die korrelierenden kritischen Prozessparameter kennen. Er muss geeignete Tests entwickeln, mit denen die Leistungsfähigkeit gezeigt werden kann. Er muss diese Tests mit Fachexperten und der Qualitätseinheit auf den

Prüfstein stellen und abstimmen, um die korrekte Vorgehensweise zu garantieren.

Was hat ein Porsche mit Qualifizierung zu tun?/ Formulare

Im vorangegangenen Abschnitt wurde darauf hingewiesen, dass bei einer Qualifizierung die Dokumentation eine große Rolle spielt. Damit möchte man nicht nur eine gewisse Systematik im Vorgehen erzwingen, man möchte auch sicherstellen, dass Akzeptanzkriterien und Vorgehensweisen bei Tests mit Blick auf das Nachweisziel abgestimmt sind, idealerweise in einem Expertenteam. Ferner bietet eine gute Dokumentation die Möglichkeit, dass eine Qualitätseinheit ihrer Aufsichtspflicht nachkommen kann.

■ Abbildung 4

Anlagenaufbau

Durchführung:

Es wird am System überprüft, ob alle vorliegenden Angaben mit den auf dem System stehenden Anlagen übereinstimmen. Außerdem wird überprüft, ob die Systeme wie in den Aufstellungsplänen/R&I-Schemata beschrieben aufgebaut wurden.

Grätebezeichnung und -spezifikation		wie spezifiziert		mängelfrei		Anlage	
		ja	nein	ja	nein		
Extruder	Hersteller						
	Maschinennummer						
	Modell/Typ						
	Ausführung	Gleichlauf					
	Aufbau	Gemäß R&I-Diagramm RI-XXX					
		Gemäß Layout-Zeichnung P-XXX					
		Gemäß Layout-Zeichnung „Zylinderanordnung“					
		Gemäß Layout-Zeichnung „Schneckengeometrie“					
	Umgebungsbedingungen	Luftfeuchtigkeit max. 95 %					
		Raumtemp. max. 40 °C					
	Antriebsart	Gleichstrom-Motor					
	Antriebsleistung	2,2 kW					
Motordrehz. max.	2.800 U/min						
Schneckendrehzahl	500 U/min						

Prüfung durchgeführt von	Datum	Unterschrift
auf Richtigkeit geprüft von	Datum	Unterschrift

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

Muster Qualifizierungs-Checkliste.

Entsprechend haben sich über die Jahre die hierfür notwendigen Qualifizierungsprotokolle und -berichte entwickelt, die als Mindestvorgabe haben, dass Ziel, Vorgehensweisen, Verantwortlichkeiten, Akzeptanzkriterien und Dokumentationsvorgaben beschrieben sein müssen. Für die Form und den Auf-

bau gibt es keine Vorgaben und so haben sich unendlich viele Varianten herausgebildet. Trotz dieser Vielzahl lassen sich jedoch grundsätzlich 2 Modelle unterscheiden:

1. Ein in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitetes Modell, das überwiegend auf Checklisten basiert. Hierbei werden alle Spe-

zifikationsanforderungen aus technischen Dokumenten in Checklisten übertragen, Akzeptanzkriterien mehr oder weniger konkret formuliert und im Rahmen der Durchführung die Anforderungen gegen den Realzustand – sofern machbar – geprüft (s. Muster in Abb. 4).

■ **Abbildung 5****Prüfung auf Vollständigkeit und korrekte Kennzeichnung aller Bauteile**

Die Prüfung auf Vollständigkeit und korrekte Kennzeichnung von Maschinen und Apparaten, Rohrleitungen, Armaturen, PLT-Geräten und Units erfolgt bei der Prüfung der zugehörigen R&I-Schemata. Hier muss insbesondere die für die Bedienung wichtige Kennzeichnung (z. B. Numerierung von qualitätsrelevanten Bedienelementen, Probenahmeeinrichtungen) zuvor im Validierungsteam abgeklärt werden, die Darstellung in dem für die Prüfung vorgesehenen R&I-Schema sichergestellt sein. Die Schemata erhalten einen roten Prüfstempel mit Datums- und Unterschriftenfeld als Vorbereitung für die Prüfung und werden dem vorliegenden Prüfplan beigelegt.

Bei der Prüfung wird das positive Ergebnis durch einen roten Haken an jeder einzelnen geprüften Information im R&I-Schema gekennzeichnet. Es handelt sich hierbei um eine 100 %-Prüfung. Fehlen Bauteile, sind nicht vorgesehene Bauteile installiert oder sind Bauteile falsch gekennzeichnet, so wird der Mangel im R&I-Schema mit einer Nummer versehen und in der zugehörigen Mängelliste aufgeführt. Nach erster vollständiger Prüfung ist das R&I-Schema und die Mängelliste mit Datum und Unterschrift des Prüfers zu versehen. Die Beseitigung des Mangels wird sowohl in der Mängelliste als auch im R&I-Schema durch roten Haken gekennzeichnet. Dabei ist jeder Eintrag, der nach der Erstprüfung vorgenommen wird, mit Datum und Unterschrift des Prüfers zu versehen.

Durchführung: Vorbereitung der R&I-Schemata und Durchführung der 100 %-Prüfung erfolgt durch den Montageingenieur.

Akzeptanzkriterien: Alle Bauteile müssen entsprechend der Darstellung im R&I-Schema vorhanden und richtig gekennzeichnet sein.

Prüfrohldokumente: R&I-Schema

Muster Qualifizierung mit Referenz auf R&I-Walk-down.

- Dabei findet man oft Checklisten die versuchen, weit in die Detailtiefe der technischen Anforderung hineinzugehen ohne je die Chance zu haben, den Detaillierungsgrad eines technischen Dokuments erreichen zu können.
- Ein mehr in der chemischen Industrie etabliertes Modell, bei dem die Qualifizierungsdokumente verstärkt auf Prüfabläufe und Prüfdokumente der Ingenieurtechnik referenzieren. Akzeptanzkriterien orientieren sich hier mehr an der erfolgreich

durchgeführten technischen Prüfung. Prüfgrundlage sind verstärkt die technischen Unterlagen (s. Muster in Abb. 5). Dieser Unterschied – auch mit Blick auf die Industrie – rührt nicht zuletzt daher, dass im Chemieumfeld das Engineering mit seinen Prüfdokumenten wesentlich stärker ausgeprägt ist als im Pharmaumfeld, in dem mehr fertige Maschinen und Geräte eingekauft werden, die ihre technischen Prüfungen im Rahmen des FAT und SAT erfahren.

Reflektiert man nun die Ausführungen des vorangegangenen Abschnitts, so liegt eigentlich nahe, Prüfungen zum Nachweis des „fit for intended use“ in 2 Gruppen zu unterteilen – solche Prüfungen, die eigentlich als „Basics“ eingestuft und der Ingenieurtechnik zugesprochen werden können, und solche Prüfungen, die ein tiefes Produkt- und Prozessverständnis erfordern und die ausschließlich vom späteren Betreiber der Anlage zielführend gestaltet werden können. Für erstere würde es Sinn machen, die Qualifizierung

dadurch zu erfüllen, dass man den Nachweis erbringt, dass Hersteller und Ingenieure ihre Hausaufgaben gemacht haben und entsprechende technische Prüfdokumente (FAT-, SAT-, Walk-down-Protokolle usw.) vorliegen. Der Fokus im Rahmen der Qualifizierung sollte darauf gerichtet sein, dass der Umfang und die Tiefe der technischen Prüfungen und der Detaillierungsgrad der Dokumentation sauber abgestimmt sind, da eine Referenz aus der Qualifizierung heraus ansonsten nicht möglich ist. Bei der zweiten Gruppe der Prüfungen bleibt es dem Betreiber nicht erspart, sich entsprechend Gedanken zu machen und geeignete Prüfzenarien zu entwickeln.

Ein Vergleich mit einem Vorgang aus unserem Alltagsleben möge hier erlaubt sein. Der Kauf eines Porsche wird sicher vorrangig geprägt sein durch Wünsche an das Aussehen, die Ausstattung mit Blick auf Komfortansprüche und die Motorleistung, die sich in der Beschleunigung und der Geschwindigkeit ausdrückt. Da Preis und Sicherheitsansprüche hier sicher eine nicht unwichtige Rolle spielen werden, ist anzunehmen, dass ein bewusster Käufer beim Erhalt des Fahrzeugs auch entsprechende Prüfungen vornehmen wird. Es ist schwer vorstellbar, dass dieser sich nun Checklisten generiert, anhand derer er Toleranzen von Kolbenringen, Zylinderabmessungen oder gar den korrekten Aufbau des Motors nachprüft. Vielmehr wird er sich hier auf die Qualität des Herstellers verlassen, maximal das Zertifikat der Werksabnahme als dokumentierten Beweis entgegennehmen. Auf was er sich aber konzentrieren wird, sind seine „Nutzeranforderungen“ – den Komfort, die Beschleunigung, die Geschwindigkeit, die er maximal auf der Autobahn erreichen kann, die Ausstattung, das Aussehen und evtl. auch einige Sicherheitseinrichtungen.

Es ist empfehlenswert, sich dieses Beispiel vor Augen zu halten, wohl wissend, dass alles steht und fällt mit einem guten Engineering. Ein

schlechtes Engineering kann durch keine Qualifizierung dieser Welt gut gemacht werden.

Der Traum vom Fast-Track-Projekt/Zusammenfassung

In einer mehr und mehr globalen, vom Wettbewerb geprägten Welt ist der Zeitfaktor, das Thema „Product to Market“ evident. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Projekte unter immer höherem Zeitdruck stehen, aus Fast-Track-Projekten Ultra-Fast-Track-Projekte werden, die diesem Anspruch am Ende jedoch selten gerecht werden und eher das Kriterium Low-Track-Projekt erfüllen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und die Fragen, warum die Chinesen oder auch ein Elon Musk Projekte in wesentlich kürzerer Zeit schaffen, werden zunehmend quälender. Neben fehlender Standardisierung, zu vielen Diskussionen und zu vielem aufwendigem Formalismus spielt gerade bei Pharmabauprojekten auch das Thema Qualifizierung in Bezug auf den Zeit- und Kostenfaktor eine nicht unerhebliche Rolle. Diskussionen und überzogener Formalismus verzögern die Projekte gerade in der Endphase oft drastisch. Der zum Scheitern verurteilte Versuch, durch mehr Papier mehr Qualität zu erreichen, bremst die Projekte in dieser Phase aus. Der Grundsatz der GMP, Qualität zu erzeugen und nicht in das Produkt hineinzuprüfen, gilt nicht nur für das pharmazeutische Endprodukt. Er gilt gleichermaßen auch schon für die Anlage. Schlecht konstruierte und gebaute Anlagen werden durch Qualifizierung nicht besser.

Faktoren, die hier Besserung schaffen können, wurden in den 3 Beiträgen dieser Serie ausgiebig diskutiert und können wie folgt zusammengefasst werden:

- Es ist wichtig, eine einheitliche Sprache zu sprechen und klar zu definieren, was ist „testen“, was ist

„verifizieren“ und was genau bedeutet „qualifizieren“ und wann mache ich was. Qualifizieren kommt nach erfolgreichem Testen, nach erfolgreicher Verifizierung.

- Qualifizierung erfordert die Einbindung der Qualitätseinheit mit notwendigem Formalismus und sollte daher auf die wirklich kritischen Aspekte reduziert bleiben. Verifizierung ist Aufgabe der Ingenieurtechnik und erfordert lediglich eine gute Dokumentationspraxis.
- FAT, SAT und Pre-Commissioning sind wichtige und wertvolle Aktivitäten der Technik und können bzw. sollten im Rahmen der Qualifizierung durch Referenzierung genutzt werden. Dies erfordert eine vorherige Absprache mit dem Betreiber und dessen Qualitätseinheit.
- Der Schlüssel ist die gute Ingenieurpraxis, die qualitativ verlässliche Hersteller und Lieferanten erfordert, letztendlich Experten in ihrem Fachgebiet. Da es aber nicht beliebig viele Experten gibt, muss ein Augenmerk auf die etablierten Prozesse gerichtet und Projektabläufe müssen klar in einem PQP geregelt werden. Das Werkzeug muss stimmen.
- Wie bei der Produktentwicklung wird auch im Engineering die Qualität schon früh – in der Planungsphase – erzeugt. Ein wichtiges Qualitätssicherungsinstrument ist dabei das Design Review, bei dem es Fachexperten braucht, die sich auf die technischen Ausführungsunterlagen konzentrieren und nicht auf Checklisten.
- Die passende Qualität kann nur erzeugt werden, wenn die Vorgaben, die sich aus Produkt und Prozessen ableiten, stimmen. Es ist daher wichtig, dass Betreiberanforderungen sich auf diese Aspekte konzentrieren und nicht zu technischen Spezifikationen entarten.
- Risikoanalysen und Risikomanagement machen Sinn, wenn

man die Werkzeuge vernünftig einsetzt. Nicht jeder Schritt braucht eine Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse (FMEA). Manchmal reicht der gesunde Menschenverstand, eine tiefgehend geführte Diskussion unter Fachexperten, die dann anschließend mit Ergebnissen und ohne Zahlenspiele dokumentiert wird.

- Wie bei allen Prozessen, ist ein klares, einfaches und verständliches Konzept sowie der frühzeitige Start mit Einbindung der notwendigen Experten ein Schlüssel zum Erfolg. Das gilt auch für den gesamten Prozess der Qualifizierung. Qualität kann nicht an das Ende des Projekts gesetzt und auf

die reine Qualitätsprüfung reduziert werden.

Viele dieser hier aufgestellten Thesen sind nicht neu und auch nicht überraschend. Leider tut man sich auch nach mehr als 30 Jahren der Qualifizierung noch immer schwer mit der Umsetzung. Zu sehr versperren Dokumente, Formulare und formalistische Vorgehensweisen den Blick auf das Wesentliche. Ob diese Vorschläge und Vorgehensweisen auch in Übereinstimmung mit regulatorischen Anforderungen stehen, wird der 4. und letzte Teil dieser Beitragsserie beleuchten. Der vierte Teil dieser Beitragsserie erscheint in einer der nächsten Ausgaben dieser Zeitschrift.

■ LITERATUR

- [1] European Compliance Academy (ECA). Integrated Qualification and Validation, Good Practice Guide, Draft 2. Okt. 2019.
- [2] Gengenbach R. Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale. Teil 2. Pharm. Ind. 2017;79(10):1348–1354. Abb. 6.
- [3] PIC/S, PI 006-3. Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, Abs. 2.5.2 und 2.5.4.

Korrespondenz:

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