



gempex GmbH | veröffentlicht auf [pharmaqualityexchange.com](https://pharmaqualityexchange.com)

## Gewusst wie – pharmazeutische Qualifizierungsprozesse effizient gestalten

Ein Interview mit dem GMP-Experten Ralf Gengenbach, gempex GmbH

**Die Frage, ob Pharmazeuten eine GMP-konforme Qualifizierung von Produktionsanlagen bzw. die Validierung zugehöriger Verfahren umsetzen, stellt sich heute nicht mehr – vielmehr ist die Frage, wie der Aufwand möglichst effizient (gering) gehalten werden kann, um eine GMP-gerechte Produktqualität sicherzustellen und gleichzeitig produktiv zu bleiben. Lesen Sie im Interview mit dem GMP-Experten Ralf Gengenbach, Managing Director der gempex GmbH, wo es bei der Qualifizierung Raum zur Optimierung gibt.**

1

### Herr Gengenbach, was bedeutet der Begriff der Qualifizierung nach dem GMP-Leitfaden?

Qualifizierung ist ein Unterpunkt der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) und dient hauptsächlich der pharmazeutischen Qualitätssicherung. Es handelt sich hierbei um einen dokumentierten Nachweis, dass ein technisches System all seinen Anforderungen entspricht und die gewünschte erforderliche Leistung erbringt. Das technische System d. h. die Anlage soll also korrekt spezifiziert, installiert und zuverlässig sein. Entsprechend dieser Definition wird die Qualifizierung seit Jahren geprägt und gelebt.

### Wenn Sie sagen, dass die Qualifizierung entsprechend der Definition gelebt wird, gibt es dennoch Verständnisschwierigkeiten bei der Umsetzung der Qualifizierung?

Absolut und leider immer wieder. Das Problem liegt darin, dass das Thema Qualifizierung oft mit dem

### 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 GMP-Berater, wobei er neben der Etablierung eines effizienten und kostenorientierten Qualifizierungssystems in zahlreichen Fachausschüssen zu diesem und ähnlichen Themen 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 Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) eingebunden.

Nach einer weiteren beruflichen Zwischenstation gründete er 2002 die heute 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.



Prüfen und Testen eines technischen Systems verwechselt wird. Eine Qualifizierung ist ein dokumentierter Nachweis über einen gewünschten Zustand und ist keine Prüfung einer Anlage, eines Geräts oder einer Software. D. h. die Qualifizierung setzt erst nach dem erfolgreichen Testen ein – idealerweise, wenn alle Fehler im Bereich Engineering behoben sind. Ein schönes Beispiel ist ein typischer Staubsaugervertreter: Er demonstriert auf der Messe die Saugkraft seines Gerätes und testet es nicht erst vor Ort. Würde er nun noch die Saugleistung dokumentieren, würden wir von einer Qualifizierung sprechen.

### **Ein schönes, veranschaulichendes Beispiel. Eine Zwischenfrage: Wie stellt der pharmazeutische Hersteller sicher, dass im Rahmen seiner Qualifizierung die Geräte des Zulieferers/Dienstleisters einwandfrei funktionieren?**

Der pharmazeutische Hersteller kann die Aufgabe des Qualifizierens an seine Zulieferer delegieren, aber letztlich bleibt der Pharmazeut in seiner Verantwortung, einen Nachweis über die korrekte Leistungsfähigkeit zu erbringen. Der pharmazeutische Hersteller als Auftraggeber muss folglich alle Dokumente, die der Qualifizierung dienen, prüfen und formal freigeben und hat demnach die entsprechende Verantwortung der Nachweispflicht.



Mehr und mehr wird seitens GMP erlaubt, dass der pharmazeutische Hersteller auf technische Prüfdokumente der Systemlieferanten oder des Engineerings referenzieren darf – sofern er zuvor sicherstellt, dass die technischen Tests nach entsprechenden Vorgaben durchgeführt und dokumentiert werden. Früher war es so, dass der pharmazeutische Unternehmer mehr oder weniger ebenfalls Checklisten erstellt hat und Prüfungen zum Teil wiederholt hat, soweit er dies konnte. Heute erlauben die Behörden und die Regelwerke eben einen Verweis auf die technische Dokumentation des Geräteherstellers, wenn einvernehmlich abgestimmt ist, wie der Lieferant die Prüfungen und die Dokumentation durchführt.

2

### **D. h. die Dokumentation der Qualifizierung muss gar nicht so umfangreich sein, wie oftmals angenommen?**

Exakt. Je mehr gute, solide technische Dokumente wie z. B. normierte Konstruktionszeichnungen oder Funktionspläne im Engineering vorhanden sind und diese als Prüfgrundlage verwendet werden, desto weniger Dokumente müssen in der Qualifizierung angefertigt werden. Der Qualifizierungsprozess wird damit schlanker und eben um ein Vielfaches effizienter.

### **Warum gibt es Raum bei der Interpretation der Vorgaben und bei der Umsetzung?**

Die gute Herstellungspraxis liefert allgemeine Richtlinien und keine detaillierten Normen, auf was wie bei einer einzelnen Anlage geachtet werden muss. Das Feld an Geräten, Systemen und Technologien, die Anwendung in der pharmazeutischen Industrie finden, ist so breit, dass es nicht für jedes technische System eine Norm geben kann. Tatsächlich kenne ich selbst nur eine ISO-Norm für ein technisches Gerät in Bezug auf das Thema Qualifizierung, die auch Vorschläge zur Dokumentation macht. Auf Grund dieser Anlagenvielfalt wird es nicht realistisch und möglich sein, eine Norm zur Durchführung der Qualifizierung für jede Anlage, z. B. eine Dosierung, einer Waage, eine Abfüllung usw., zu verfassen. Deshalb sind die Richtlinien allgemein gehalten und in der Konsequenz sollte die Aufgabe der Prüfung den Ingenieuren und damit oftmals den Anlagenherstellern überlassen werden; die Qualifizierung sollte darauf dann Bezug nehmen.



## **Welche größte Herausforderung sehen Sie bei der Qualifizierung – insbesondere, wenn Fehler auftreten?**

Wenn die Qualifizierung eine reine Nachweispflicht ist, dann ist die Voraussetzung dafür ein qualitativ gutes, technisches Produkt. Schleichen sich Fehler aus der Good Engineering Practice (GEP bei der Qualifizierung ein, dann wird der Qualifizierungsprozess sehr aufwendig und um ein Vielfaches teurer, als wenn die Fehler im Rahmen der GEP entdeckt und eliminiert werden würden. Warum? Wenn die Ingenieure oder Techniker im Werk eine Anlage fertig gestellt haben und bei der Durchführung der Funktionalitätstest einen Fehler feststellen, dann wird dieser Fehler korrigiert oder ggf. repariert. Der verantwortliche Techniker kann einen Haken in seiner oftmals genutzten Checkliste setzen. Dies ist die übliche Fehlerbeseitigung im technischen Bereich.

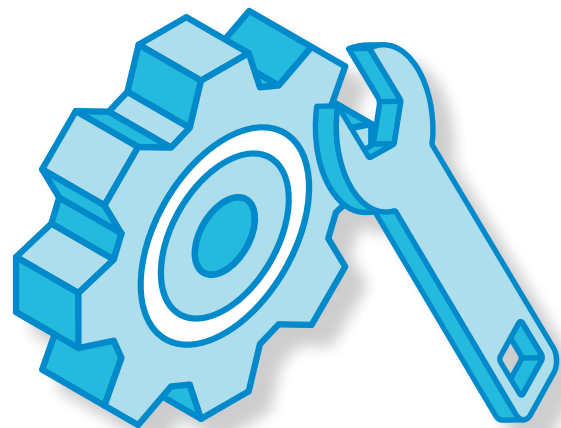
Würde der Fehler allerdings im Rahmen der Qualifizierung auftauchen, handelt es sich im Sinne von GMP um eine Abweichung und nicht mehr um einen „einfachen“ Fehler. D. h. es müssen eine aufwendige Ursachenforschung und eine umfangreiche Fehlerinterpretation durchgeführt werden, die problemlos fünf bis sechs Dokumentationsseiten nach sich ziehen können. Es gilt, diese Seiten dann zu bearbeiten, ausfüllen und in den verschiedensten Fachabteilungen, also auch beim Hersteller und bei der Qualitätseinheit zirkulieren zu lassen.

Das Fazit: Je schlechter das Engineering ist, es also keine Good Engineering Praxis gibt, umso aufwendiger ist die Qualifizierung.

## **Ist die Fehlerbeseitigung innerhalb der Qualifizierung eher ein Einzelfall?**

Leider sind Fehler innerhalb der Qualifizierung nicht selten – insbesondere wenn es sich um größere Projekte handelt. Dies ist meist dem Thema Zeitdruck geschuldet. Um schnell zu agieren und Produkte schnell liefern zu können, werden finale Tests bzw. Prüfungen bewusst oder unbewusst in die Qualifizierung geschoben.

Aus unserer langjährigen Erfahrung können wir sagen, dass eine Verschiebung der Prüfungen das Gegenteil bewirkt: die Kosten und die geplante Projektlaufzeit werden um ein Vielfaches höher bzw. länger. Ein Beispiel: Wir betreuten ein Projekt zur Qualifizierung eines Autoklaven, der zur Sterilisation genutzt wird. Für eine solche Qualifizierung werden normalerweise vier bis sechs Wochen benötigt. Auf Grund der vielen technischen Fehler, die in der Qualifizierung auftauchten, umfasste das Projekt letztlich ein halbes Jahr, was tatsächlich auch zu Produktionsausfällen führte. Leider haben wir sogar schon erlebt, dass Projekte aus dem genannten Grund scheiterten.



Der Schlüssel für eine effiziente Qualifizierung ist somit ein gutes Engineering.

## **Als zentrales Werkzeug der Qualifizierung gilt die Risikoanalyse. Was muss dabei beachtet werden?**

Die Behörden erwarten, dass sich die Pharmazeutischen Hersteller bei der Qualifizierung auf die kritischen Elemente konzentrieren. Man möchte sicherstellen, dass der Pharmazeutische Hersteller seinen Prozess absolut versteht und nicht wild beliebige Dokumente erzeugt, sondern gezielt einen Überblick über die Risiken der einzelnen Anlagen und deren Auswirkungen auf den gesamten Prozess



bzw. das Endprodukt hat. Die Pharmaindustrie spricht heute von den sogenannten CQAs und CPPs. CQAs sind „Critical Quality Attributes“ – kritische Eigenschaften eines Produktes oder Zwischenproduktes bei einer bestimmten Prozessstelle. Von diesen Eigenschaften leiten sich die CPPs, die kritischen Prozessparameter, ab. Diese Parameter sind die Anforderungen an eine Anlage, z. B. Temperatur oder Druck. Als Beispiel: Mittels Risikoanalyse werden die kritischen Punkte beim Zusammenspiel zwischen Waage, Dosiereinheit und einer Pumpe betrachtet, die damit bei der Qualifizierung fokussiert werden. Die Risikoanalyse hilft also, sich auf diese kritischen Punkte zu konzentrieren und reduziert somit den Aufwand der Qualifizierung auf das Wesentliche.

### **Bei der Umsetzung eines Validierungs- und Qualifizierungsprojektes kommen viele Projektpartner ins Spiel: Wie können Zulieferer und Pharmaproduzenten erfolgreich zusammenarbeiten, um den hohen Anforderungen effizient gerecht zu werden?**

Es gibt intensive Bemühung, das Zusammenspiel zwischen Zulieferer, Engineering und Pharmazeutischem Hersteller zu harmonisieren. Das beginnt schon früh bei der Planung und wird insbesondere in der sogenannten EPC (Engineering, Procurement und Construction und Commissioning-Phase) wichtig. Dazu gibt es einen ► [Leitfaden](#), der Empfehlungen zu Kommunikationswegen, Projektzeitplänen und der Aufgabenverteilung der beteiligten Partner insbesondere mit Blick auf die Qualifizierung gibt. Hierbei gilt es viele Punkte zu beachten, die über das Thema der Qualifizierung weit hinausgehen, damit die Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten langfristig oder projektbezogen Hand in Hand läuft.

### **Welche Risiken gehen Pharmazeuten ein, wenn Qualifizierungskonzepte schlanker gestaltet werden?**

Eigentlich keine! Ich würde es einmal anders ausdrücken: Oftmals werden die geforderten GMP- und Qualifizierungstätigkeiten deutlich überzogen, um auf einer sicheren Seite zu sein. Dies ist meist nicht im Sinne der prüfenden Behörde, weil nicht auf einen Blick ersichtlich ist, ob der Pharmazeutische Hersteller seine kritischen Kontrollpunkte im Prozess erkannt hat. Die gute und enge Zusammenarbeit mit Lieferanten, Konstrukteuren und Ingenieuren bietet aus meiner Sicht die größte Sicherheit.

**Vielen Dank für dieses interessante Interview!**

## Sie möchten mehr erfahren?

Das Thema Qualifizierung interessiert Sie? Unter <https://www.gempex.de/gmp-wissen/> finden Sie eine Reihe an Beiträgen, die sich mit der Qualifizierung beschäftigen.

Weitere Fragen beantworten Ihnen auch gerne die GMP Experten von gempex:

**gempex GmbH**  
**Besselstraße 6**  
**68129 Mannheim**  
**info@gempex.com**  
**www.gempex.de**

