

GMP-/FDA-gerechte Validierung

Qualifizierung von Anlagen und Validierung
von Prozessen und Systemen

3., überarbeitete Auflage 2016

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-435-3

© 2002–2016 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld
Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co.KG, Deiningen

ISSN 0931-9700

Vorwort

Kaum ein anderes Thema hat die pharmazeutische Industrie aber auch die Wirkstoffhersteller in den letzten Jahren so beschäftigt, wie der Themenkreis Validierung/Qualifizierung. Mit der Revision der FDA Process Validation Guidance 2011 und dem Annex 15 im Jahr 2015 bekommt die nun schon 3. Auflage des Ihnen vorliegenden pharma technologie journals „GMP-/FDA-gerechte Validierung“ eine besondere Bedeutung.

Zunächst werden die Änderungen im revidierten Annex 15 – auch im Hinblick auf FDA-Aspekte – detailliert erläutert und kommentiert. Nachfolgend lesen Sie dann mögliche Umsetzungsbeispiele der regulatorischen Anforderungen. An 1. Stelle steht dabei die Risikoanalyse, sehr treffend untertitelt mit „Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung“. Dieser Artikel stammt aus der Feder von Herrn Werner Altenschmidt, der leider bereits verstorben ist. Der Artikel wurde dennoch unverändert aus der Erstauflage übernommen, da er seinerzeit sehr zukunftsorientiert war und heute im Zeitalter von ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) den Stand der Technik beschreibt. Viele im ICH Q9 beschriebene „Tools“ lernen Sie in diesem Artikel kennen.

Weitere Umsetzungsbeispiele lesen Sie dann bezüglich der Qualifizierung einer Verpackungslinie und von lufttechnischen Anlagen. Als „Königsdisziplin“ gilt die Prozessvalidierung. Die Anwendung von Prozessvalidierung auf die Wirkstoffsynthese und im Rahmen von Media Fills beschreiben zwei gesonderte Artikel.

Im Sinne eines ganzheitlichen Validierungsansatzes müssen natürlich auch die Reinigung und die Verpackung entsprechend betrachtet werden. Welche Neuerungen nicht nur der Annex 15 bei diesen beiden Themen gebracht hat, lesen Sie in zwei eigenständigen Beiträgen.

Unabdingbar in der heutigen Zeit ist das Thema computergestützte Systeme und Validierung. Daher bietet Ihnen das vorliegende Journal Beispiele für die Validierung eines Enterprise Resource Planning (ERP)-Systems und zur Validierung von SAP R/3 unter GAMP 5.

„Alles, was nicht dokumentiert ist, hat nicht stattgefunden“, ist ein gängiger Merksatz im GMP-Umfeld. Insofern ist der Dokumentation im Journal eine eigene Rubrik gewidmet. Beispielhaft lesen Sie dort die Einbindung von Validierung im Rahmen der Qualitätssicherung, auch bezüglich der begleitenden Dokumentation. Ein ganz eigenes – sehr dokumentationslastiges – Thema finden Sie ebenfalls unter dieser Rubrik: Change-Control. Change-Control dient der Aufrechterhaltung des validierten/qualifizierten Zustands. Wie ein modernes Change-Control-System in der Technik aussieht, erfahren Sie in diesem Artikel.

Sie halten mit diesem pharma technologie journal ein Nachschlagwerk in den Händen, das ausgewählte Aspekte zum Thema Validierung/Qualifizierung sowohl für die pharmazeutische Industrie als auch für Wirkstoff-Hersteller beleuchtet.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und hoffen, dass Ihnen die Beiträge dabei helfen, die richtige Lösung für Ihr Unternehmen zu finden. Bitte kontaktieren Sie die Autoren bei Fragen.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

Dipl.-Ing. Eberhard Münch

Albrecht GmbH, Langen

Dr. Heinrich Prinz

PDM-Consulting, Groß-Zimmern

Dr. Wolfgang Schumacher

F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das *pharma technologie journal* wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe „Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik“ (1999) ging die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Herausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat zum ECV Editio Cantor Verlag nach Aulendorf.

Das *pharma technologie journal* wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440
Fax: +49 (0)6221-844 484
E-Mail: info@concept-heidelberg.de
Internet: www.gmp-navigator.com

Inhalt

Vorwort	5
-------------------	---

Regulatorische Anforderungen

Sven Pommeranz	Der revidierte Annex 15 – eine ausführliche Betrachtung	10
----------------	---	----

Risikoanalyse

Werner Altenschmidt †	Risikoanalyse – Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung	26
-----------------------	---	----

Qualifizierung von Neuanlagen

Bhaskar V. Sathayé	Qualifizierung einer Hochleistungs-blisterverpackungslinie	48
Ulrich Bieber	FDA-gerechte Qualifizierung lufttechnischer Anlagen	67

Prozessvalidierung

Norbert Skuballa	Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese. . .	96
Manfred Berchtold	Validierung der aseptischen Abfüllung mittels Media Fill	106

Reinigungsvalidierung

Uwe-Peter Dammann	Reinigungsvalidierung	128
-------------------	---------------------------------	-----

Verpackungsvalidierung

Robert Schwarz	Verpackungsvalidierung	140
----------------	----------------------------------	-----

Computergestützte Systeme

Thomas Lindner	Validierung eines ERP (Enterprise Resource Planning)-Systems / Aspekte aus Sicht des Systemlieferanten	152
Maxim Bothe	Validierung von SAP R/3 unter GAMP®5.	157

Dokumentation

Martin Düblin	Qualitätssicherung im pharmazeutischen Betrieb / Gesteigerter Nutzen dank Qualifizierung und Validierung	170
Ulrich Bieber	Change-Control-System für die Technik	187
Autorenverzeichnis		208

Der revidierte Annex 15 – eine ausführliche Betrachtung

Sven Pommeranz
Concept Heidelberg,
Heidelberg

Zusammenfassung

Seit 2001 stellte der Annex 15 zum EU-GMP-Leitfaden den regulatorischen Stand der Technik in der EU zum Themenkreis Validierung/Qualifizierung dar. Mit der Revision des Annex 15 zeigt die EU nun, wo der Weg zukünftig hingehen soll. Die relativ umfangreichen Änderungen werden erläutert und kritisch kommentiert.

Abstract

The revised Annex 15 – a detailed reflection

The Annex 15 of the EU GMP Guideline describes the state of the art regarding validation and qualification since 2001. The revision of Annex 15 shows the development of validation and qualification for the future. The changes in the revision of Annex 15 are reflected and commented.

Key words Annex 15 · Qualifizierung · Reinigungsvalidierung · Revision · Validierung

1. Einleitung

Am 6. Februar 2014 hatte die EU-Kommission einen Entwurf zur Revision des Annex 15 „Qualifizierung und Validierung“ zum EU-GMP-Leitfaden veröffentlicht, der nach einer Kommentierungsfrist am 30. März 2015 als finales Dokument veröffentlicht worden ist. Er ist seit 1. Oktober 2015 gültig. Im Vergleich zum ursprünglich 11 Seiten umfassenden Annex 15 umfasst die Revision nun 16 Seiten [1].

Was hat sich geändert?

Nachfolgend lesen Sie einen ausführlichen Vergleich des alten Annex 15 (Stand 2001) zur revidierten Version. Auf Änderungen zum Entwurf der Revision des Annex 15 [2] vom Februar 2014 wird ebenfalls eingegangen. Im EMA Concept Paper zur Revision des Annex 15 [3] sind die wichtigsten Anpassungen bereits genannt:

- Änderungen basierend auf der Revision des Teil I des EU-GMP-Leitfadens (insbesondere Kap. 1, 3 und 5) [4,5]
- Änderungen basierend auf der Revision des Annex 11 [6]
- Änderungen aufgrund der ICH-Dokumente Q8-11 [7]

- Änderungen aufgrund des EMA-Leitlinie zur Prozessvalidierung [8]
- Änderungen in Herstellungstechnologien

Generell ist eine stärkere Trennung der Begriffe Qualifizierung und Validierung erfolgt. In Bezug auf Qualifizierungstätigkeiten sind nun auch Versorgungssysteme (*utilities*) mit eingebunden.

2. Inhaltsverzeichnis

Im Inhaltsverzeichnis sind ein allgemeines Kapitel sowie Unterpunkte zu den Kapiteln Qualifizierung und Prozessvalidierung neu hinzugekommen. Neu aufgenommen wurden die Themen Verifizierung des Transports, Verpackungsvalidierung, Qualifizierung von Hilfssystemen sowie Validierung von Testmethoden. Der Punkt Revalidierung wurde durch Requalifizierung ersetzt.

3. Grundsätze

Schon in den Grundsätzen wird von einem Produkt-/Prozesslebenszyklus gesprochen, den Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten begleiten sollen. Erweiternd wird nun darauf eingegangen, dass Änderungen auch den Einfluss auf die „*control strategy*“ bewerten sollten. Es gibt ferner Hinweise, computerisierte Systeme nach Annex 11 zu validieren und die relevanten Konzepte von ICH Q8-11 in Betracht zu ziehen.

Überraschend, im Vergleich zum Entwurf, ist die Einbindung von Wirkstoffen, wobei die Formulierung sehr vorsichtig gewählt ist:

Der revidierte Annex 15 könnte („*may*“) auch auf Wirkstoffe angewendet werden – und zwar als optionale, ergänzende Leitlinie. Es sollen aber keine zusätzlichen Anforderungen über den Teil II des EU-GMP-Leitfadens („GMP für Wirkstoffe“) hinaus eingeführt werden.

4. Allgemeines

Ganz neu ist ein allgemeiner Abschnitt („*General*“), in dem u. a. gefordert wird, dass eine begründete und dokumentierte Risikobetrachtung als Teil des Qualitätsrisikomanagementansatzes die Entscheidungsbasis für Umfang und Tiefe der Qualifizierungs-/Validierungsaktivitäten sein sollte. Die ursprünglich erwähnten Prinzipien von ICH Q8-11 sind im Vergleich zum Entwurf entfallen und nur noch in den Grundsätzen erwähnt. Es kann auch auf Daten(quellen) außerhalb des Unternehmens zurückgegriffen werden, wenn dieser Ansatz bewertet wurde und geeignete Sicherungsmaßnahmen bei der Datenakquise erfolgen, so der letzte Abschnitt dieses Kapitels.

Neu, im Vergleich zum Entwurf, ist die explizite Aussage, dass eine retrospektive Validierung obsolet ist.

5. Organisation und Planung von Qualifizierung und Validierung

Das ursprüngliche erste Kapitel „Validierungsplanung“ heißt nun „Organisation und Planung von Qualifizierung und Validierung“. Hier wird auf die Betrachtung des Lebenszyklus von Geräten, Prozessen und Produkten Wert gelegt, genauso

wie auf die entsprechende Schulung von Validierungsmitarbeitern entsprechend den freigegebenen Validierungsarbeitsanweisungen. Berichtsstrukturen des Validierungspersonals sollten im firmeninternen Qualitätssystem hinterlegt sein. Das muss nicht zwingend eine QM- oder QS-Funktion sein, dennoch sollte eine geeignete „oversight“ über den gesamten Validierungslebenszyklus bestehen.

Ebenso wird auf den Validierungsmasterplan eingegangen. Die Anforderungen ähneln sehr den bisherigen, allerdings wird nun auch gefordert, dass der aktuelle Validierungsstatus von Einrichtungen, Systemen, Prozessen und des Standorts angegeben wird. Ferner werden jetzt im Validierungsmasterplan Beschreibungen zum Abweichungsmanagement, zu der Entwicklung von Akzeptanzkriterien und zur Qualifizierungs- und Validierungsstrategie gefordert. Die Rollen und Verantwortlichkeiten bzgl. Validierungs-/Qualifizierungsaktivitäten sollten zukünftig auch im Validierungsmasterplan beschrieben sein. Neu ist auch die letzte Forderung, dass im Rahmen des Qualitätsrisikomanagementansatzes wiederholende Risikobetrachtungen entsprechend einem Erkenntniszuwachs bei Änderungen erfolgen sollten. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass die Art des Einsatzes von Risikobetrachtungen klar dokumentiert sein sollte.

6. Dokumentation

Das zweite Kapitel „Dokumentation“ (wiederum mit Hinweis auf den Validierungsmasterplan) beginnt mit der Forderung nach dem Einsatz „Guter Dokumentationspraxis“, um „*knowledge management*“ während des Validierungslebenszyklus zu unterstützen. Alle Validierungsdokumente sollten entsprechend den Festlegungen des Qualitätssystems freigegeben und autorisiert werden. Bei komplexen Validierungsprojekten sollte es klare Bezüge zwischen den Dokumenten geben. In einem Validierungsplan sollten die kritischen Systeme, Attribute und Parameter, die wichtig sind, und ihre Akzeptanzkriterien aufgeführt werden. Die Möglichkeit der Kombination von Qualifizierungsdokumenten (z. B. IQ und OQ) wird als Möglichkeit explizit erwähnt. Wenn Validierungspläne von Dritten geliefert werden, sollte der Nutzer deren Eignung und die Compliance mit den internen Abläufen vor deren Freigabe bestätigen.

Neu, im Vergleich zum Entwurf, ist nun erwähnt, dass Pläne von Lieferanten ggf. mit zusätzlichen Dokumenten/Testplänen ergänzt werden können. Jede signifikante Änderung an freigegebenen Plänen (z. B. an Akzeptanzkriterien, Betriebsparameter) sollte als Abweichung dokumentiert und wissenschaftlich bewertet werden. Ergebnisse, die die Akzeptanzkriterien nicht erfüllen, sollten ebenfalls als Abweichung gewertet und entsprechend internen Verfahren untersucht werden und die Einflüsse auf die Validierung im Bericht diskutiert werden.

Die Anforderungen an den Bericht haben sich inhaltlich nicht geändert. Eine Kreuzreferenz zum Plan ist nicht mehr gefordert, allerdings sollten die Ergebnisse den Akzeptanzkriterien gegenübergestellt werden. Teil des Berichts sollten ein „Review“ und eine Bewertung sein.

Flexibel zeigt sich der Entwurf bei den Freigaben von Qualifizierungs- und Validierungsschritten, die Teil der Freigabe des Validierungsberichts sein können oder in einem zusammenfassenden Dokument erfolgen können.

Gänzlich neu ist die Erwähnung von vorläufigen Freigaben, bei z. B. Abweichungen, für eine nächste Stufe, wenn eine dokumentierte Bewertung vorliegt, die zeigt, dass kein signifikanter Einfluss auf diese nächste Stufe besteht.

Validierung der aseptischen Abfüllung mittels Media Fill

Dr. Manfred Berchtold
Novartis Pharma Stein AG,
Stein (Schweiz)

Zusammenfassung

Die Herstellung von Sterilprodukten mittels aseptischer Abfüllung, die mit der Zunahme von biotechnologisch produzierten Wirkstoffen weiter an Bedeutung gewinnt, muss durch Prozess-Simulation, üblicherweise als Media Fill (MF) bezeichnet, erst- und regelmäßig revalidiert werden.

Ein MF sollte den aseptischen Routineprozess unter Verwendung von Nährmedium in geeigneter Weise abbilden. Dabei sollten alle für das mikrobiologische Kontaminationsrisiko des aseptischen Routineprozess relevanten Parameter wie etwa Prozessdauer, A-Zoneneingriffe oder Abfüllgeschwindigkeit möglichst in Worst-Case-Ausprägung berücksichtigt werden.

Erweisen sich alle in einem MF abgefüllten Behältnisse nach einer Inkubationsphase in der visuellen Inspektion als frei von mikrobieller Kontamination, so ist der MF erfolgreich bestanden und die betreffende Abfüllanlage (inkl. dem beteiligten Personal) für aseptische Abfüllung validiert.

Abstract

Validation of Aseptic Filling by Media Fill

Manufacturing of sterile drug products using aseptic filling, the importance of which keeps increasing due to the growing number of biotechnologically produced drug substances, has to be initially and routinely re-validated by process simulation, usually known as media fill (MF).

Using nutrient medium a MF has to mimic the aseptic routine process in a suitable way. All parameters relevant for the microbiological contamination risk of the aseptic process, such as process duration, A-zone interventions or filling speed should be covered in a worst case extent.

If after incubation all containers filled in a MF can be confirmed by visual inspection to be free of microbial contamination, the MF has successfully been finished and the respective filling line (incl. involved operators) is validated for aseptic filling.

Key words Sterilproduktion · aseptische Abfüllung · Media Fill

1. Einleitung

Die Herstellung steriler Arzneimittel ist eine der Grundvoraussetzungen für den Fortschritt, den die Medizin im vergangenen Jahrhundert erreicht hat.

Hat die aseptische Herstellung bereits bisher einen hohen Anteil der Sterilproduktion von Arzneimitteln eingenommen, so ist deren Bedeutung mit der Zunahme an i. d. R. hitzelabilen und daher nicht terminal sterilisierbaren biotechnologisch produzierten Wirkstoffen weiter im Wachsen begriffen.

Trotz allem Fortschritt in der aseptischen Herstelltechnologie ist die Sterilität einer aseptisch abgefüllten Produktcharge zwar mit größter Wahrscheinlichkeit gewährleistet, jedoch mit den derzeit zur Verfügung stehenden destruktiven Überprüfungsverfahren (Sterilitätstest) nicht mit letzter Sicherheit nachweisbar.

Der Test mit der wohl größten Aussagekraft, ob es auf einer Abfüllanlage mittels aseptischer Abfüllung möglich ist, zuverlässig ein steriles Produkt herzustellen, ist die Nährmediensimulation des Abfüllprozesses, mittlerweile allgemein als Media Fill (MF) bekannt.

Im Folgenden soll auf grundlegende Aspekte und Herausforderungen der MF-Validierung von aseptischen Abfüllanlagen eingegangen werden. Auf Basis der Erfahrungen von letzten ca. 15 Jahre (inkl. zahlreicher Behörden- und Kundenaudits) am Produktionsstandort des Autors soll das Thema MF unter Beachtung der einschlägigen Vorschriften/Empfehlungen [1-5] und unter spezieller Berücksichtigung der folgenden Grundsätze dargestellt werden:

- Ein Media Fill sollte den aseptischen Routineprozess so genau wie möglich abbilden, dabei jedoch explizit die möglichen Worst-Case-Aktivitäten bzw. -Bedingungen beinhalten (als Worst Case ist hierbei zu verstehen, was in der Routine gem. GMP-Grundsätzen noch als akzeptabel angesehen werden kann und noch zu einem spezifikationskonformen Produkt führt).
- Während der Durchführung eines Media Fills darf das Nährmedium in seinen keimwachstumsfördernden Eigenschaften nicht beeinträchtigt werden.
- Bei einem Media Fill dürfen keine abgefüllten Einheiten aussortiert werden, die bei einer Routineabfüllung in analoger Situation im Gutanteil der Produktcharge bleiben würden.

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird exemplarisch von der aseptischen Abfüllung in Vials (mit anschließender Lyophilisation) in einem konventionellen Reinraum ausgegangen. Alles Gesagte ist sinngemäß auf andere Primärpackmitteltypen (Spritzen, Ampullen etc.) bzw. Prozesse zu übertragen.

2. Erstvalidierung der aseptischen Abfüllung

Bevor die aseptische Abfüllung eines Sterilprodukts durchgeführt werden darf, ist die betreffende Abfüllanlage mittels MediaFill zu validieren.

2.1 Voraussetzungen für die Media-Fill-Erstvalidierung

Vor Beginn der MF-Validierung einer (neuen) Abfüllanlage müssen (u. a.) folgende Voraussetzungen vorliegen:

An Dokumenten müssen vorhanden sein:

- MF-„Policy“ mit Festlegung der Unternehmensgrundsätze zum Thema Media Fill
- Anlagenspezifische Betriebs-SOPs (inkl. MF-SOP)
- MF-Validierungsplan
- MF-Batch-spezifisches Herstellprotokoll

Nach Ende der Erstvalidierungs-MFs ist die MF-Beurteilung/Freigabe zu dokumentieren und die Erstvalidierung mit einem Validierungsbericht abzuschließen.

- Das Abfüll-Equipment muss qualifiziert sein.
- Die Sterilisationsprozesse für das Equipment müssen qualifiziert sein.
- Der Reinraum muss bzgl. Reinheitszone qualifiziert sein.