

# pharma technologie journal

Herausgeber:  
CONCEPT HEIDELBERG



## GMP-/FDA- gerechte Validierung

Qualifizierung von Anlagen und  
Validierung von Prozessen und Systemen

4., überarbeitete und erweiterte Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

## GMP-/FDA-gerechte Validierung

Qualifizierung von Anlagen und  
Validierung von Prozessen und Systemen

4., überarbeitete und erweiterte Auflage 2022

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.

**Book on Demand** ISBN 978-3-87193-488-9

**eBook (PDF)** ISBN 978-3-87193-490-2

© 2004–2022 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 oder weiterer digitaler oder interaktiver Systeme) 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](http://www.ecv.de)

Satz: rdz GmbH, Siegburg

ISSN 0931-9700

# Vorwort

Kaum ein anderes Thema hat die pharmazeutische Industrie, aber auch Wirkstoffhersteller in den letzten Jahren so beschäftigt wie der Themenkreis Validierung/Qualifizierung. Mit der Revision der FDA-Prozessvalidierungs-Guidance 2011 und dem Annex 15 im Jahr 2015 bekam dieser Themenbereich eine nochmals stärkere Bedeutung. Umsetzungsbeispiele, die dieser Bedeutung nachkommen, lesen Sie in der nun schon 4. Auflage des Ihnen vorliegenden *pharma technologie journals* “GMP-/FDA-gerechte Validierung”.

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. Ganz oben steht dabei die Risikoanalyse, sehr zutreffend untertitelt mit “Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung”. Dieser Artikel stammt aus der Feder des verstorbenen Werner Altenschmidt. Der Artikel wurde dennoch unverändert aus der Erstauflage übernommen, da er damals sehr zukunftsorientiert war und heute im Zeitalter von ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) den Stand der Technik beschreibt. Viele im ICH Q9 beschriebene “Tools” lernen Sie im Artikel kennen.

An weiterer Stelle steht dann die Qualifizierung. Eine ganze Serie an Einzelbeiträgen beschreibt eine effektive und effiziente Qualifizierung von den Grundprinzipien über die Planung, Umsetzung und den Abgleich mit den Regelwerken. Weitere Umsetzungsbeispiele sind die Qualifizierung einer Verpackungslinie sowie die Qualifizierung lufttechnischer Anlagen.

Sehr umfänglich bildet der Teil “Validierung” diverse Aspekte ab. Beginnend bei der Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese über Media Fills, die Reinigungsvalidierung, die Verpackungsvalidierung und abschließend Transportverifizierung vs. Transportvalidierung wird das Thema breit behandelt.

Unabdingbar in der heutigen Zeit ist das Thema computergestützte Systeme und Validierung. Ein einführender Artikel legt die Grundlagen. Danach geht es in die Details mit Beispielen zur Validierung eines Enterprise-Resources-Planning (ERP)-Systems, zu Cloud-Computing und zu eValidation-Tools. Es geht bei Letzteren um Hilfestellungen mit softwaregestützten Werkzeugen und Programmen, u. a. zur Kostenreduktion und zur Reduzierung papierbasierter Qualifizierungs- und Validierungs-Dokumentation.

“Alles was nicht dokumentiert ist, hat nicht stattgefunden”, ist ein gängiger Merksatz im GMP-Umfeld. So ist der Dokumentation im vorliegenden 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 qualifizierten/validierten Zustandes. Wie ein modernes Change-Control-System in der Technik aussehen kann, erfahren Sie in diesem Artikel.

Sie halten mit diesem *pharma technologie journals* ein Nachschlagewerk in den Händen, das ausgewählte Aspekte zum Themenkreis Validierung/Qualifizierung sowohl für die pharmazeutische Industrie als auch für Wirkstoffhersteller beleuchtet. Alle Autoren sind erfahrene Praktiker in diesem Umfeld.

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:

**Ulrich Bieber**

*GMP Consultant, Bingen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*SPC – Schumacher Pharma Consult, Möhlin (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

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

# Inhalt

Vorwort ..... 5

## Regulatorische Anforderungen

Sven Pommeranz      Der revidierte Annex 15 – eine ausführliche  
Betrachtung ..... 12

## Risikoanalyse

Werner Altenschmidt †      Risikoanalyse – Die Grundlage einer  
erfolgreichen Validierung ..... 30

## Qualifizierung

Ralf Gengenbach      Grundprinzipien einer effektiven und  
effizienten Qualifizierung ..... 54

Ralf Gengenbach      Effektive und effiziente Qualifizierung: Planung      66

Ralf Gengenbach      Effektive und effiziente Qualifizierung:  
Umsetzung ..... 79

Ralf Gengenbach      Effektive und effiziente Qualifizierung: Abgleich  
mit den Regelwerken ..... 94

Bhaskar V. Sathayé      Qualifizierung einer Hochleistungsblister-  
verpackungslinie ..... 106

Ulrich Bieber      FDA-gerechte Qualifizierung lufttechnischer  
Anlagen ..... 124

## Validierung

Norbert Skuballa      Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese .. 154

Manfred Berchtold      Validierung der aseptischen Abfüllung mittels  
Media Fill ..... 165

Uwe-Peter Dammann      Reinigungsvalidierung ..... 186

Robert G. Schwarz	Verpackungvalidierung .....	197
Nicola Spiggelkötter	Transportverifizierung – Transportvalidierung: Grundlegende Vorgehensweise .....	209

## Computergestützte Systeme

Susan Spiller	Validierung von computergestütztem Equipment: Beachtung der Datenintegrität im GMP-Bereich .....	220
Thomas Lindner	Validierung eines ERP(Enterprise Resource Planning)-Systems: Aspekte aus Sicht des ERP-System-Lieferanten. ....	233
James Greene, Stephan Müller, Jessica Zimara	Cloud-Computing: Ein Validierungsansatz für Cloud-basierte Systeme .....	237
Denis Dreher, Holger Mettler, Patricia Luca-Sas	eValidation: Herausforderungen und Chancen von eValidation-Tools in der regulierten Industrie .....	249

## Dokumentation

Martin Döblin	Qualitätssicherung im pharmazeutischen Betrieb: Gesteigerter Nutzen dank Qualifizierung und Validierung. ....	262
Ulrich Bieber	Change-Control-System für die Technik .....	281
Die Autoren. ....		303

# 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 zeigte die EU, 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 has described 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 · Validierung · Geräte-Qualifizierung · Prozessvalidierung · Reinigungsvalidierung · Change Control · Revision

## 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 im englischen Original 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]



# Risikoanalyse – Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung

Dipl.-Ing.  
Werner Altenschmidt †

## Zusammenfassung

Das Ziel der Validierung ist *“to minimize the patient risk”*. Dieses Ziel kann durch Einsatz von Risikoanalysen erreicht werden. Dabei wird ein Prozess in einzelne Schritte unterteilt, bei jedem Schritt geprüft, ob er Schwachstellen enthält und wie diese zu reduzieren oder eliminieren sind.

In dem folgenden Beitrag werden die gemeinsamen Merkmale der verschiedenen Risikoanalysen sowie die Verfahren im Detail dargestellt. An Beispielen aus der Pharmaproduktion wird ihre Effektivität veranschaulicht.

## Abstract

*Risk Analysis – The Basis of Successful Validation*

The main goal of validation is *“to minimize the patient risk”*. This target can be reached by using risk analysis. Therefore the process is splitted in several steps to find the weak points in order to reduce or eliminate them.

The following article presents the common features of different risk analyses and their procedures in detail. Examples from the field of pharmaceutical production demonstrate their efficacy.

**Key words** C<sub>p</sub>-Werte · Design of Experiments · Fault Tree Analysis · Fehler-Möglichkeiten- und Einfluss-Analyse · Funktionswertanalyse · Hazard Analysis Critical Control Points (HACCP) · Kepner-Tregoe-Analysesystem · Risiko-analyse · Validierung

## 1. Einleitung

**1.1** Dieser Artikel wurde ursprünglich vor Veröffentlichung der finalen Version des ICH-Dokuments ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) publiziert und beschreibt Risikoanalysemethoden. Dass diese Methoden aber überwiegend im Annex 1 von ICH Q9 aufgeführt sind, hat der Artikel nach wie vor seine Berechtigung in diesem *pharma technologie journal*. Eine Aktualisierung durch den Autor ist nicht mehr möglich, da der Autor verstorben ist.

In den *Guidelines on General Principles of Process Validation* wird definiert [5, *Anmerkung des Hrsg.*: Diese Guideline wurde von der FDA zurückgezogen. Die grundsätzliche Überlegung, dass ein Prozess fähig sein sollte, konstant Qualitätsprodukte zu erzeugen, ist jedoch weiterhin gültig.]:

# Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung

Ralf Gengenbach  
gempex GmbH,  
Karlsruhe

## Zusammenfassung

*Dieser Beitrag ist Teil einer 4-teiligen Beitragsreihe. 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. Im Beitrag "Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale" [1,2] wurde darüber berichtet, dass man bei dem Thema Qualifizierung – dem in der Pharmaindustrie geforderten dokumentierten Nachweis der Zuverlässigkeit technischer Systeme – noch immer feststeckt. Dass dieser durchaus kosten-, arbeits- und zeitintensive Qualitätsnachweis oft nicht den gewünschten Effekt bringt und Neubauprojekte nicht selten an der rechtzeitigen Fertigstellung hindert. Es wurden in dem Beitrag Gründe und erste Möglichkeiten der Verbesserung angesprochen. In dem nun folgenden Beitrag sollen die Probleme weiter aufgearbeitet, für besonders kritische Punkte konkrete Lösungsvorschläge unterbreitet werden. Es werden Grundprinzipien erläutert, deren Einhaltung Erfolg versprechend ist. Hier gehört das Vorgehen mit gesundem Menschenverstand ebenso dazu wie die Konzentration auf Inhalte – im Gegensatz zur Konzentration auf Formulare. Ein besonderes Augenmerk gilt der Festlegung von Betreiber-Anforderungen und den Risikoanalysen; beides Themen, die schon früh im Projekt über Erfolg oder Misserfolg entscheiden. Auch der zielorientierte Aufbau, die Gestaltung und Handhabung von Qualifizierungsdokumenten sowie die intelligente Einbindung technischer Unterlagen der zuarbeitenden Gewerke werden behandelt. Dabei handelt es sich wie immer um Vorschläge, die Raum für Optimierung bieten.*

## Abstract

### *Basic Principles of an Effective and Efficient Qualification*

*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. The article "Qualification 4.0 – Unused Potential" [1,2] reported that organizations remain stuck on the topic of qualification – which means documented proof of the reliability of technical systems that is required in the pharmaceutical industry. Also that this quite costly, labor-intensive and time-consuming quality assessment often fails to have the desired effect, and frequently prevents the timely completion of new construction projects. Reasons and initial possibilities for improvements have already been addressed. In the article that now follows, the problems are explored in more detail*

# Effektive und effiziente Qualifizierung: Planung

Ralf Gengenbach  
gempex GmbH,  
Karlsruhe

## Zusammenfassung

*Dieser Beitrag ist Teil einer 4-teiligen Beitragsserie. In dieser werden in Teil 1 Grundprinzipien, in Teil 2 die Planung, in Teil 3 die Umsetzung und in Teil 4 der Abgleich mit den Regelwerken behandelt.* Nachdem die Grundprinzipien und das grundsätzliche Begriffsverständnis im ersten Teil geklärt wurden, soll im vorliegenden Teil 2 das Thema Planung ins Auge gefasst werden. Validierung einschließlich der Qualifizierung ist charakterisiert durch ein streng systematisches, formalistisches und dokumentiertes, d. h. ein geplantes Vorgehen. Genau in diesen Eigenschaften liegt eine der großen Stärken dieser qualitätssichernden Maßnahme. Man möchte nichts vergessen, nichts übersehen, man möchte notwendige Prüf- und Nachweistätigkeiten mit Fachexperten abgestimmt wissen und man möchte den letzten prüfenden Blick durch die verbindliche und verantwortliche Unterschrift sichergestellt haben. Erst eine solche Vorgehensweise garantiert ein hohes Maß an Qualität für Technik, Prozesse und für das Produkt. Validierung bzw. Qualifizierung können hochkomplexe Projekte sein, wenn es um Neu- oder Umbaumaßnahmen geht oder um die Einführung neuer Produkte und zugehöriger Verfahren. Manchmal kann es sich aber auch um einen einfachen Vorgang handeln, wenn z. B. nur ein einzelnes Gerät beschafft wird oder lediglich eine Re-Qualifizierung oder Re-Validierung ansteht. Entsprechend flexibel müssen die eingeführten Konzepte sein – ohne Einbußen in der Systematik und damit in der Qualität der Umsetzung. Der nachfolgende Beitrag behandelt diese Konzepte, die Planung und die wesentlichen Elemente, die am Anfang eines jeden Validierungsprojekts stehen. Dabei wird bewusst zunächst vom Inhalt – was gilt es zu regeln, was muss beschrieben werden – ausgegangen und dann erst vom Dokument. Wird der Begriff Validierung verwendet, so ist dieser als Oberbegriff zu Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen zu verstehen.

## Abstract

*Effective and Efficient Qualification: Planning*

*This contribution is part of a 4-part series of articles. Part 1 deals with basic principles, part 2 with planning, part 3 with implementation and part 4 is about comparison with the regulations. After having clarified the basic principles and the basic understanding of terms in the first part, the topic of planning should be considered in this part 2. Validation including qualification is characterized by a*

strictly systematic, formalistic and documented, i.e. a planned procedure. Precisely these characteristics are one of the great strengths of this quality assurance measure. One does not want to forget or overlook anything, one wants the necessary testing and verification activities to be coordinated with experts, and one wants to have the last verifying check ensured by the binding and responsible signature. Only such an approach guarantees a high level of quality, for technology, processes and for the product. Validation or qualification can be highly complex projects, when it comes to new construction or alteration measures or the introduction of new products and associated processes. Sometimes, however, it can also be a simple action, for example if only a single piece of equipment is purchased or only a re-qualification or re-validation is required. The introduced concepts must be correspondingly flexible without compromising the systematics and thus the quality of implementation. The following article deals with these concepts, the planning and the essential elements that are at the beginning of each validation project. It is deliberately based on the content – what needs to be regulated, what needs to be described – and only then on the document. If the term validation is used, it is to be understood as an umbrella term for qualification and validation measures.

**Key words** Validierungskonzept · Validierungsteam · Traceability-Matrix · Nutzeranforderung · Risikoanalyse · Risikoklassifizierung

## 1. Vereinbarung von Spielregeln (Validierungskonzept)

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

### 1. Übersicht Gesamtkonzept

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

# Effektive und effiziente Qualifizierung: Umsetzung

Ralf Gengenbach  
gempex GmbH,  
Karlsruhe

## 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 Projekts nichts mehr im Wege – oder doch? Spätestens jetzt kommen jede Menge weitere Parteien – Hersteller, Lieferanten Montagefirmen, kurz: die Projektpartner – mit ins Spiel. In der sog. 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 Ingenieur Tätigkeiten und Tätigkeiten der Qualifizierung, käme zur vollen Entfaltung und könnte die Effizienz des Projekts 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

*Effective and Efficient Qualification: Realization*

*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 con-*

cept is fixed, the scope of qualification is identified by means of risk analyses and described 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) und Performance Qualification (PQ) 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, again, the activities, not the documents and not the terms, should be in the focus.

**Key words** Integrierte Qualifizierung · Design-, Installations-, Funktions-, Leistungs-Qualifizierung · Lieferantenqualifizierung · FAT · SAT

## 1. 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 allein 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):

# Effektive und effiziente Qualifizierung: Abgleich mit den Regelwerken

Ralf Gengenbach  
gempex GmbH,  
Karlsruhe

## 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 dem vorliegenden Teil 4 der Abgleich mit den Regelwerken behandelt. Es besteht sicher Einigkeit darüber, dass nach mehr als 30 Jahren das Thema Qualifizierung eine grundsätzliche Erneuerung, mindestens aber eine deutliche Effizienzsteigerung benötigt. Das hat man sowohl auf Behördenseite als auch in der Industrie erkannt und mit entsprechenden Publikationen und Empfehlungen über die letzten Jahre hinweg reagiert. Auch die hier veröffentlichten Teile 1 bis 3 (s. S. 54, S. 66, S. 79) dieser Beitragsreihe nehmen darauf Bezug und sind des Weiteren auf Erfahrungen des Autors begründet mit Vorschlägen, was man besser, einfacher und effizienter machen könnte. Dabei sind diese Vorschläge weder neu, noch sind sie besonders und auch nicht vom Autor explizit erfunden. Es handelt sich um Vorschläge, die bei öffentlichen Veranstaltungen, in entsprechenden Gremien und in Fachartikeln immer wieder diskutiert, in letzter Konsequenz aber nicht durchgängig umgesetzt werden. Das wirft die Frage nach dem "Warum" auf. Sicher liegt einer der Gründe darin, dass einmal eingeführte und etablierte Konzepte nicht sofort grundlegend, sondern nur in kleinen Schritten geändert werden können. Aber auch diese kleinen Schritte werden häufig nicht gemacht. Und die wahre Ursache scheint wohl auch eher in der Sorge zu liegen, dass Änderungen an einem bestehenden und geprüften Konzept Compliance-Probleme aufwerfen und Bemängelungen bei Behördeninspektionen hervorrufen könnten. Der hierdurch entstehende Schaden würde dann in keinem Verhältnis zum Gewinn durch ein effizienteres Qualifizierungssystem stehen. Der vorliegende Beitrag geht daher auf die Frage ein, welche tatsächlichen Risiken bestehen mit Blick auf die geforderte regulatorische Compliance, wenn man das Qualifizierungskonzept effizienter und schlanker gestaltet. Hierzu werden die Verbesserungsvorschläge aus den vorherigen drei Beiträgen des Autors nochmals kurz zusammengefasst und mit den Forderungen der gängigsten Richtlinien, Regelwerke und Standards abgeglichen.*

## Abstract

*Effective and Efficient Qualification: Alignment with the Regulations*

*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.* There is certainly agreement that after more than 30 years, the topic of qualification requires a fundamental renewal, or at least a significant increase in efficiency. This has been recognised by both the authorities and the industry and has been responded to over the last few years with appropriate publications and recommendations. Parts 1 to 3 of this series of articles, which are published here, also refer to this and are also based on the author's experience with suggestions as to what could be done better, simpler and more efficient. However, these suggestions are neither new, nor special, nor explicitly invented by the author. They are suggestions that are discussed repeatedly at public events, in corresponding committees and in specialist articles, but are not implemented consistently in the final analysis. This raises the question of the "why". Certainly, one of the reasons lies in the fact that once introduced and established, concepts cannot immediately be fundamentally changed, but only in small steps. But even these small steps are often not taken. And the real cause seems to be more likely to be the concern that changes to an existing and tested concept could raise compliance problems and could cause complaints during inspections by the authorities. The resulting damage would then be out of all proportion to the gain from a more efficient qualification system. The fourth and last part of this series of articles therefore deals with the question of what actual risks exist with regard to the required regulatory compliance if the qualification concept is made more efficient and leaner. To this end, the suggestions for improvement from parts 1 to 3 are briefly summarised again and compared with the requirements of the most common guidelines, regulations and standards.

**Key words** Moderne Qualifizierung · GMP-Compliance · Validierung · Inspektion

## 1. Wesentliche Vorschläge für eine effiziente Qualifizierung

Fasst man die bisherigen Ausführungen zusammen, so lassen sich die wesentlichen Verbesserungsvorschläge für eine effizientere Qualifizierung wie folgt herausstellen:

1. Man sollte bei der genutzten Terminologie ganz klar unterscheiden zwischen "Testen", "Verifizieren" und "Qualifizieren". Dabei geht es nicht um bloße Wortklauberei. Es geht hier um die konkrete Frage, was wird beim "Qualifizieren" anders oder mehr gemacht als beim "Testen" oder "Verifizieren". Nur wenn das eindeutig festgelegt ist, kann man auch eindeutig und sauber abgegrenzt unterscheiden zwischen dem, was Ingenieuren und dem, was der Qualitätseinheit zugeordnet wird. Betrachtet man "Testen" als die eigentliche Prüftätigkeit, "Verifizieren" als eine Prüftätigkeit gegen ein vorgegebenes Akzeptanzkriterium und "Qualifizieren" als detailliert dokumentiertes "Verifizieren" unter Kontrolle der Qualitätseinheit, so ist bereits mit der Wortwahl eine eindeutige und saubere Trennung möglich zwischen rein ingenieurtechnischen Prüfungen (Verifizierungen) und besonders qualitätskritischen Prüfungen (Qualifizierungen). Diese eindeutige Trennung sollte sich wie ein roter Faden durch alle weiteren Aktivitäten ziehen.



# Qualifizierung einer Hochleistungsblisterverpackungslinie

Bhaskar V. Sathayé  
TES Engineering GmbH,  
Buchrain (Schweiz)

## Zusammenfassung

Das Ziel dieses Artikels ist die Beschreibung der einzelnen Qualifizierungsphasen mit der dazugehörigen Computersystemvalidierung am Beispiel einer Hochleistungsblisterverpackungslinie. Im ersten Teil werden die Grundlagen der Qualifizierung behandelt. Dazu zählen die rechtlichen Grundlagen, der Nutzen einer Qualifizierung, die einzelnen Qualifizierungsphasen und die dazugehörige Dokumentation. Im Kapitel "Dokumentation" wird auf Inhalt und Form der Dokumente eingegangen. Im zweiten Teil wird das V-Modell vorgestellt. Hier wird aufgezeigt, gegen welche Spezifikation in den einzelnen Qualifizierungsebenen geprüft wird. Anschließend wird auf die Prüfungen in den einzelnen Qualifizierungsebenen eingegangen, die mit Beispielen belegt werden. Zum Schluss beschreibt ein kurzer Ausblick den aktuellen Trend.

## Abstract

### *Qualification of a High Speed Blistering Machine*

The present paper describes all the qualification phases with their respective computer system validation, using the high speed blistering machine as an example. In the first part the theory of qualification, including the legal basis, the benefit, the individual qualification phases and the documents needed for each phase are presented. The chapter "documentation" presents the content and the form of the following documents: user requirements specifications, functional specifications, master qualification document, design qualification, installation qualification, operational qualification and performance qualification. The second part details the V-model. This section discusses which specifications check the respective qualification phase, followed by a description of the range of tests implemented in the various qualification phases. There are examples for each test. The article concludes with a short outlook on future developments.

**Key words** Blisterverpackung · Computersystemvalidierung (CSV) · Qualifizierung

## 1. Einleitung

Der vorliegende Artikel beschreibt die Qualifizierung anhand einer Hochleistungsblisterverpackungslinie in der pharmazeutischen Industrie. Diese beinhaltet die Ebenen Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational

# FDA-gerechte Qualifizierung lufttechnischer Anlagen

Ulrich Bieber  
Bingen

## Zusammenfassung

Je nach Anwendungsfall wird die Luft in pharmazeutischen Bereichen zu unterschiedlichen Zwecken eingesetzt. Als *Prozessluft* wird sie als Rohstoff eingesetzt und hat direkten Einfluss auf die Qualität des erzeugten Produkts. Wo offenes Produkt gehandhabt wird, ist auch die *Raumluft* produktberührend. Schwebstoffe können zu Kreuzkontaminationen führen, falsche Konditionen können sogar die Produktqualität erheblich gefährden und mikrobiologische Verunreinigungen können das Produkt unbrauchbar machen. Somit müssen an die Luftqualität strenge Anforderungen gestellt werden. Lufttechnische Anlagen sind damit ähnlich den eigentlichen Produktionsanlagen zu sehen und müssen somit einem Qualifizierungs- und Validierungsprozedere unterzogen werden.

Allerdings kann die FDA-gerechte Qualifizierung dieser Anlagen zu einer Herausforderung für das Qualifizierungsteam werden, da die Zusammenarbeit verschiedener Fachabteilungen notwendig wird. In diesem Beitrag werden die regulatorischen Grundlagen und die Besonderheiten der Qualifizierung erläutert, wobei der Schwerpunkt bei den grundsätzlichen Überlegungen liegt. Dabei geht der Verfasser von seiner Erfahrung aus, dass gründliche Vorüberlegungen und Absprachen die Grundlage für einen guten Erfolg sind.

## Abstract

### *FDA-Compliant Qualification of Air Conditioning Systems*

The air in pharmaceutical areas is used for different purposes. If it is used as *process air*, it acts like a raw material and has a direct impact on the quality of the products. When exposed products are handled, the so called "*room air*" comes into contact with these products. Airborne particles can cause cross-contamination. In fact, adverse conditions or microbiological contaminations may result in a product becoming adulterated. Therefore stringent acceptance criteria must be defined. HVAC systems are similar to production machines and must comply with similar qualification procedures.

The qualification process which should be compliant with the FDA requirements can be a challenging task for the qualification team because the cooperation of various departments is necessary. In this article we discuss the regulatory principles and the specific aspects of the qualification work. However the emphasis will be on the essential concepts of qualification. The experience of the author shows that thorough planning is a precondition to achieving successful results.

## 1. Allgemeine Anforderungen

Reinräume in pharmazeutischen Betrieben sehen sehr unterschiedlich aus. In den Festen Formen sind andere Risiken gegeben als in einer Sterilherstellung. Daher sind auch die zu Grunde liegenden Konzepte unterschiedlich. Selbst innerhalb ähnlich aussehender Bereiche müssen für die Lufttechnik betriebliche Besonderheiten berücksichtigt werden.

Zu Beginn eines Projekts müssen klare Anforderungen an die Anlage erarbeitet werden. Diese sollten in GMP-Bereichen schriftlich formuliert, geprüft und freigegeben werden. Dafür ist Zusammenarbeit notwendig: Die technische Fachabteilung kann zwar die richtigen Fragen stellen, der Inhalt kann aber nur von der pharmazeutischen Fachabteilung bzw. Entwicklung kommen. Weitere Anforderungen an die Technik ergeben sich durch die Regularien.

Einen ersten Hinweis, gibt die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) in § 5:

### *§ 5 Betriebsräume und Ausrüstungen*

*(1) Die Betriebsräume müssen nach Art, Größe, Zahl und Ausrüstung für die beabsichtigten Zwecke geeignet sein und so ausgestaltet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern auf das kleinstmögliche Maß eingeschränkt und jeder die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekt vermieden wird. Die Betriebsräume sollen so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und, soweit für die Produktqualität erforderlich, der Reinheitsklassen der Räume.*

*(2) Soweit die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen für Herstellungsvorgänge bei Produkten der Abschnitte 3 und 5 verwendet werden, die für die Produktqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen sie auf ihre Eignung überprüft werden (Qualifizierung).*

*(3) Die Betriebsräume müssen sich in einem ordnungsgemäßen baulichen Zustand befinden. Sie müssen ausreichend beleuchtet sein und geeignete klimatische Verhältnisse aufweisen. Die Betriebsräume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.*

*(4) Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instand gehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden. Vor jedem Verarbeitungsvorgang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind.*

Gefordert wird also:

- die Geeignetheit der Räume für die beabsichtigten Zwecke
- Reinigbarkeit
- die Minimierung negativer Einflüsse auf das Produkt (Vermeidung von Verunreinigungen und Kreuzkontamination)
- ein logischer Material- und Personalfluss, verbunden mit den erforderlichen Reinheitsklassen
- Qualifizierung der Räume und Anlagen
- Erhalt des ordnungsgemäßen Zustands (GMP-gerechter Betrieb, Reinigung, Wartung, Kalibrierung)
- ausreichende Beleuchtung
- Zutrittskontrolle

# Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese

Dr. Norbert Skuballa  
Biologische Heilmittel  
Heel GmbH,  
Baden-Baden

## Zusammenfassung

In sämtlichen internationalen GMP-Regelwerken wird die Bedeutung der Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese betont. Dabei besteht Einigkeit bezüglich des Ziels der Validierung: "Es soll der Beweis erbracht werden, dass sich ein Verfahren zur Wirkstoffherstellung reproduzierbar durchführen lässt und dabei zur gewünschten Wirkstoffqualität führt."

Ebenso unbestritten ist, dass eine sorgfältig durchgeführte Prozessvalidierung dem Wirkstoffhersteller über die Einhaltung der GMP-Vorschriften hinaus nutzt, da sie zur Sicherung der Qualität der Wirkstoffe und zur Vermeidung von Beanstandungen und Ausschuss beiträgt.

Die Grundlagen einer erfolgreichen Prozessvalidierung werden bereits in der Entwicklungsphase einer chemischen Synthese erarbeitet. Hier muss zunächst die Entscheidung getroffen werden, ob ein eher traditioneller Entwicklungsansatz verfolgt wird (ICH Q11 *traditional approach*), bei dem kritische Prozessschritte identifiziert und für diese Schritte Zielwerte und Arbeitsbereiche erarbeitet werden oder ob entsprechend eines erweiterten Ansatzes gearbeitet wird (ICH Q11 *enhanced approach*), bei dem z. B. ein *design space* erarbeitet und ggf. in kontinuierlichen Prozessen mit Echtzeit-Freigabeanalysen gearbeitet wird.

Der nachstehende Beitrag befasst sich damit, wie die o. g. Ziele in der Wirkstoffproduktion im *traditional approach* zu erreichen sind, wobei immer wieder auftretende Problempunkte diskutiert werden, wie z. B. die Fragen:

- Wie werden kritische Prozessparameter und validierungspflichtige Stufen einer Wirkstoffsynthese identifiziert (Qualitätsrisikoanalyse)?
- Wie ist mit Testchargen umzugehen, die vor den eigentlichen Validierungschargen im Produktionsequipment hergestellt wurden?
- Wie sollten die wesentlichen Inhalte eines Mastervalidierungsplans zur Wirkstoffsynthese aussehen?
- Welche Punkte sollten die Validierungspläne für validierungspflichtige Synthesestufen beinhalten?
- Müssen bei der Produktion der Validierungschargen die Grenzen der Bandbreiten für kritische Parameter getestet werden?
- Wie wird die Validierung ausgewertet, insbesondere im Hinblick auf Abweichungen während der Validierung?

**Abstract***Process Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Synthesis*

Within all international GMP regulations special emphasis is laid on the importance of process validation in the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs).

There is a common understanding regarding the objective of process validation: evidence is to be provided that an API production process can be performed reproducibly and leads to the intended API quality.

In addition to ensuring compliance with GMP requirements there is no doubt that a well performed process validation provides a number of benefits for the API manufacturer such as, for example, assuring the quality of the API as well as avoiding complaints and rejects.

The fundamentals of a successful process validation are elaborated in the course of the development of a chemical synthesis. A decision needs to be made whether a "traditional approach" or an "enhanced approach" of process development (see ICH Q11) will be implemented. Following the traditional approach critical process steps are identified and target values/working ranges defined. In the enhanced approach a design space and, if possible real time release tests are established.

The following article deals with the question of how the a. m. goals within API manufacturing can be achieved using a traditional approach. In this context the following frequently occurring key points are discussed:

- How are critical process parameters and steps which are to be validated identified (quality risk analysis)?
- How should test batches be dealt with, which were produced on production equipment prior to validation?
- What are the key points of a validation plan for each synthesis step to be validated?
- Should the upper and lower limits of the ranges of critical parameters be challenged during production?
- How is the validation assessed, especially with regard to deviations which have occurred during validation?

**Key words** Entwicklungsbericht · Risikoanalyse · Prozessvalidierung · Validierungsbericht · Validierungspflichtige Synthesestufen · Validierungsplan · Wirkstoffherstellung

## 1. Notwendigkeit und Anlass der Prozessvalidierung

### 1.1 GMP-Forderungen

Die Notwendigkeit zur Prozessvalidierung in der Wirkstoffsynthese wird in allen internationalen GMP-Regelwerken betont.

Vorgaben zum Thema sind u. a. im *EU-GMP-Leitfaden – Teil II: Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe* [1] sowie in

# 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 Routine-Abfüllprozess unter Verwendung von Nährmedium in geeigneter Weise abbilden. Dabei sollten alle für das mikrobiologische Kontaminationsrisiko des aseptischen Routineprozesses relevanten Parameter wie etwa Prozessdauer, A-Zoneneingriffe oder Abfüllgeschwindigkeit 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.

## Zusammenfassung

Die Reinigungsvalidierung hat in den letzten drei Jahrzehnten einen festen Platz in der Herstellung von Arzneimitteln, Wirkstoffen und ggf. auch Hilfsstoffen eingenommen. Nachdem bereits die Grundregeln einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) sowohl der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) in den späten 1970er-Jahren als auch der EU-Leitfaden Ende der 1980er-Jahre die Vermeidung der Kreuzkontamination gefordert hatten, folgten in den Jahren danach detaillierte Richtlinien zur Reinigungsvalidierung. Zur Minimierung und Beschleunigung des umfangreichen Validierungsaufwands sei auf die Gruppenbildung hingewiesen. In der Praxis hat sich diese Gruppenbildung aufgrund von vergleichbaren physikalischen, chemischen und/oder toxikologischen Eigenschaften, gleichartigen Prozessbedingungen der Wirkstoffe und Produkte bewährt. Risikoanalysen zeigen kritische Anlagenteile und Bereiche auf und bewerten das Risiko gemeinsamer Nutzung von Anlagen für unterschiedliche Produkte. Die Reinigungsvalidierung baut auf qualifizierter Ausrüstung und validierten analytischen Methoden auf. Die Grenzwerte für die Rückstände der Wirkstoffe und Reinigungsmittel beruhen auf Berechnungen und haben eine zunehmend wissenschaftlich fundierte Basis. Ein Bestreben zur globalen Harmonisierung der Richtlinien ist deutlich zu erkennen.

## Abstract

### *Cleaning Validation*

Over the past three decades, cleaning validation became an important part in the manufacturing of drug products, active pharmaceutical ingredients and where applicable for excipients. Already the “Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals” of the American Food and Drug Administration of 1976 as well as European “Principles and Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human Use” of 1989 laid down the rules to avoid cross contamination, followed in the next years by detailed guidelines for cleaning validation. To minimize and to accelerate the huge amount of cleaning validation work, grouping of products and bracketing is very essential. In practice of cleaning validation, grouping based on similar chemical, physical and toxicological properties, similar process conditions of drug substances and drug product have been proved. Risk analysis identifies critical parts of equipment and the shared use of premises and equipment for different products. The basis for cleaning validation is qualified equipment and validated analytical methods. The limits for residues of active substances and detergents should be calculated on an increasing scientifically sound basis.

The progress for global harmonisation of the guidelines for cleaning validation is widely to be recognised.

**Key words** Grenzwerte · Kreuzkontamination · Reinigungsmittel · Reinigungsvalidierung · Reinigungsverfahren · Validierungsplan

## 1. Richtlinien

### 1.1 EU-Leitfaden

Bereits im EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel vom Januar 1989 sind die Grundzüge für die Vermeidung der Kreuzkontamination bei der Produktion von Arzneimitteln und damit auch die wesentlichen Kriterien für die Reinigungsvalidierung festgelegt worden. Dazu wird in den Kapiteln 5 (*Production*) und 3 (*Premises and Equipment*) der EU-Richtlinie zur Guten Herstellungspraxis vom 1. März 2015 in den Paragraphen 5.17 bis 5.22 sowie in 3.6 zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen Folgendes ausgeführt [9]:

Die Herstellung von Nicht-Arzneimitteln sollte in den Bereichen und den Anlagen für Arzneimittel vermieden werden. Die Herstellung bestimmter technischer Gifte wie Pestizide, Herbizide sollte in den Bereichen zur Herstellung und Lagerung für Arzneimittel untersagt sein.

Kreuzkontaminationen sind bereits durch das Design der Bereiche und der Ausrüstung zu vermeiden. Auf Basis von Risikoanalysen einschließlich einer Bewertung der toxikologischen Eigenschaften und der Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen sind die operativen und technischen Maßnahmen festzulegen. Diese sind checklistenartig, jedoch nicht allumfassend aufgeführt. Die getroffenen Maßnahmen sollen in regelmäßigen Abständen auf ihre Effektivität überprüft werden. Die Übergangsfrist für die Risikobewertung lief für Humanarzneimittel am 1. Dezember 2015 aus. In den Paragraphen 5.23 bis 5.26 werden Vorgaben zur Validierung und damit auch zur Reinigungsvalidierung gemacht.

### 1.2 CFR-Richtlinien

Bereits in den CFR-Richtlinien von 1976 befindet sich der Hinweis auf die Reinigung und Wartung der Ausrüstung für die Herstellung von Arzneimitteln sowie die Vermeidung der Verunreinigung und die Vorgabe zur schriftlichen Niederlegung der Reinigungsverfahren (§§ 211.63, 211.65 und 211.67). Dies behält nach wie vor Gültigkeit.

### 1.3 FDA-Richtlinie: Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes (July 1993)

Diese Richtlinie [1] wendet sich in erster Linie an die FDA-Inspektoren und stellt eine Liste der Punkte dar, welche die Inspektoren bei der Auditierung der pharmazeutischen Firmen beachten sollen.

Die Richtlinie ist erst nach einiger Zeit in Europa bekannt geworden und stellt Anforderungen, die z. T. noch heute als Standards für die Reinigungsvalidierung gelten können. Die Einteilung in schriftliche Festlegung des Reinigungsverfahrens, Validierungsplan (*validation protocol*) mit Festlegung der Grenzwerte, Bestimmung der Rückstände und Bewertung der Ergebnisse ist eine nach wie vor gültige Vorgabe. Bei dem Probenzug allerdings haben die FDA-Inspektoren der



## Zusammenfassung

Aufgrund geänderter Anforderungen der regulatorischen Vorgaben im Geltungsbereich der EU durch eine Aktualisierung des Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens wird das Themengebiet der Verpackungvalidierung neu in den Fokus von Validierungsanforderungen gerückt. Die Änderung, die hierbei vordergründig als zusätzliches Arbeitspaket erscheint, kann jedoch in vielen Fällen von unterschiedlichen bereits existierenden Validierungsthemenblöcken abgedeckt und auch unterstützt werden. Hierbei sind explizit die Materialqualifizierung mit den Prüfungen auf Extractables & Leachables oder auch Anforderungen an aseptische Produktionsmethoden und deren dokumentierte Beweisführung durch aseptische Prozesssimulationen (Media Fills) zu nennen. Weiterhin sind Konzepte aus den Bereichen der Equipmentqualifizierung und v. a. der Prozessvalidierung anwendbar. Zusätzlich zur Erfüllung regulatorischer Vorgaben führt gerade aufgrund der technischen Gegebenheiten, hoher Durchsatz, bei Verpackungsprozessen eine sorgfältige Qualifizierung der Systeme und Validierung der Prozesse zu einem robusten und wirtschaftlich wettbewerbsfähigeren Prozess.

## Abstract

### *Packaging Validation*

Due to a change in regulatory requirements in the European Union by updating the Annex 15 of the EU GMP Guideline, the topic of packaging validation appeared in the spotlight for future validation requirements. The change may appear at first sight as an additional work package for all involved in validation tasks, but can be covered and also supported in most cases by different already existing validation topics. As examples material qualification with tests for extractables and leachables or the requirements for aseptic production methods and their documented evidence by performing aseptic process simulations (media fills) can be mentioned. In addition, concepts from the field of equipment qualification and especially process validation can easily be applied and support packaging validation tasks. In addition to regulatory compliance due to the fact of the technical circumstances (high throughput) a profound qualification of packaging systems and validation of packaging processes lead to a robust and economically competitive overall process.

**Key words** Verpackungvalidierung · Primärverpackungsprozess · Sekundärverpackungsprozess · Kritische Prozessparameter · Annex 15

# Transportverifizierung – Transportvalidierung

Nicola Spiggelkötter  
Knowledge & Support,  
Bad Harzburg

## Grundlegende Vorgehensweise

### Zusammenfassung

In diesem Beitrag wird der mögliche Prozess für die Durchführung einer Transportverifizierung vorgestellt. Ferner wird die Validierbarkeit von Transportprozessen hinterfragt und auf Annex 15 zum EU-Leitfaden und die Gute Vertriebspraxis (*EU Good Distribution Practice (GDP)*) Bezug genommen. Es erfolgt die Erläuterung der einzelnen Schritte und der in diesem Zusammenhang erstellten und erforderlichen Dokumente.

### Abstract

*Transport Verification – Transport Validation: Basic procedure*

This article enlarges upon the question of how to do a transport verification. It discusses the possibility of validating processes and refers to Annex 15 of the Good Manufacturing Guideline and the EU Good Distribution Practice. Single steps of the verification process are going to be described, and the article will demonstrate the list of documents that are part of it.

**Key words** Transportvalidierung · Transportverifizierung · Verifizierungsplan · Verifizierungsbericht · Transport

## 1. Einleitung

Validierungs- und Qualifizierungsprojekte bilden im Pharmaumfeld das Rückgrat der Qualitätssicherung. Validierungen finden allerdings nicht ausschließlich hier statt. Bei Medizinprodukten erfolgt dies u. a. auf Grundlage der DIN EN ISO 13485:2016 Medizinprodukte [1]. Die Anforderungen an die Validierung von Prozessen sind darin in Abschnitt 7.5.6. geregelt: "*Die Organisation muss sämtliche Prozesse der Produktion und Dienstleistungserbringung validieren, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Erfassung oder Messung verifiziert werden kann*" [1]. Ein sehr breites Feld zu validierender Prozesse eröffnet sich damit. Es wird sich aber im Folgenden ausschließlich auf das Umfeld der guten Arbeitspraxis (GxP) konzentriert und herausstellen, dass selbst nach nunmehr 8 Jahren seit Inkrafttreten der EU GDP für Fertigarzneimittel [2] das Thema Transportvalidierung oft noch bei vielen Beteiligten mit vielen Fragen verbunden ist.

# Validierung von computer-gestütztem Equipment

## Beachtung der Datenintegrität im GMP-Bereich

Dr. Susan Spiller  
Testo Industrial Services,  
Kirchzarten

### Zusammenfassung

Für die Validierung und Qualifizierung von standardisierten Stand-alone-Systemen, die insbesondere in pharmazeutischen Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Bereichen (z. B. in der Qualitätskontrolle) Anwendung finden, ist es sinnvoll, ein übergeordnetes Validierungskonzept für einen effizienten Validierungsprozess zu etablieren. In diesem Beitrag werden praktikable Lösungsansätze angeführt, um eine Standardisierung des Validierungsansatzes, der technischen Maßnahmen zu erreichen und darüber hinaus die Integrität der mit dem Equipment erzeugten Daten unter Berücksichtigung aller behördlichen Anforderungen sicherzustellen.

### Abstract

*Validation of Computerised Laboratory Equipment with Regard to Data Integrity*

For the validation and qualification of standardised stand-alone systems, which are used in particular in pharmaceutical good manufacturing practice (GMP) environment (e.g. in quality control), it is appropriate to establish an overarching validation concept to ensure an efficient validation process. In this article, practicable approaches are listed to achieve a standardisation of the validation approach, a unification of the technical solutions, harmonisation of validation and lifecycle documents, and also to ensure the integrity of the data generated with the equipment, taking into account all regulatory requirements.

**Key words** Equipmentqualifizierung · Softwarevalidierung · CSV-Konzept · Datenintegrität · computerisiertes Equipment im GMP-Bereich

## 1. Einleitung

Die Thematik der Sicherstellung von Datenintegrität bei Equipment nimmt an Bedeutung zu. Computerisiertes Equipment lässt sich hierbei je nach Komplexität in Gruppen einteilen. Während es für groß angelegte Server-Client-Varianten (z. B. Chromatografie-Systeme) bereits etablierte Validierungskonzepte gibt (basierend auf anerkannten Guidelines), ergeben sich bei der Validierung von sog. Stand-alone-Equipment zahlreiche Fragen, die es zu lösen gilt, um den Guidelines zu entsprechen.

# Validierung eines ERP(Enterprise Resource Planning)-Systems

Aspekte aus Sicht des ERP-System-Lieferanten

Thomas Lindner  
CSB-System SE,  
Geilenkirchen

## Zusammenfassung

Der Einsatz computergestützter Systeme in der pharmazeutischen Industrie nimmt eine immer größere Bedeutung ein. Eine Vielzahl GxP-relevanter Prozesse werden mittlerweile mit IT-Systemen abgebildet und dokumentiert. Insbesondere sind unternehmensweite Informationssysteme wie ERP- oder Dokumentenmanagement-Systeme davon betroffen. Diese Systeme, welche einen Einfluss auf die Produktqualität, die Patientensicherheit und die Datenintegrität haben, müssen nach nationalen und internationalen gesetzlichen Vorgaben validiert werden und sind während des gesamten Lebenszyklus im validen Zustand zu halten.

## Abstract

*Validation of an Enterprise Resource Planning System/Aspects from the ERP-system supplier's point of view*

The use of computer-based systems in the pharmaceutical industry is becoming increasingly important. A large number of GxP-relevant processes are now mapped and documented using IT systems. In particular, company-wide information systems such as ERP or document management systems are affected. These systems, which have an influence on product quality, patient safety and data integrity, must be validated according to national and international legal requirements and must be kept in a valid state during the entire life cycle.

**Key words** ERP-System · Chargenrückverfolgung · Audit-Trail · Food and Drug Administration (FDA) · Good Manufacturing Practice (GMP) · Qualitätssicherung · Validierung

## 1. Einleitung

Die Regelungen der Good Manufacturing Practice (GMP) dienen der Absicherung aller Arbeitsschritte bei der Herstellung von Arzneimitteln, so u. a. dem Sicherstellen der Produktionshygiene, dem Vermeiden von Verwechslungen und Verunreinigungen sowie der Dokumentation von Herstellung und Kontrolle. Moderne computergestützte Systeme sollen eine Vielzahl dieser Aufgaben übernehmen, um die pharmazeutische Herstellung sicherer, effizienter und kostengünstiger zu gestalten. Dies muss unter Gewährleistung einer hohen, gleichbleibenden Arzneimittelsicherheit geschehen.

# eValidation

## Herausforderungen und Chancen von eValidation-Tools in der regulierten Industrie

Denis Dreher  
Exyte Central Europe  
GmbH, Allschwil  
(Schweiz)

Holger Mettler und  
Patricia Luca-Sas  
Exyte Central Europe  
GmbH, Stuttgart

### Zusammenfassung

Anlagenqualifizierung, Laborgerätequalifizierung, Prozessvalidierung oder auch die Validierung von automatisierten und computergestützten Systemen (Computer-System-Validierung) sind in der Lifesciences-Industrie mit hohen Kosten, Personalaufwand und immer noch sehr hohem manuell-papierbasierten Dokumentationsaufwand verbunden. Seit etlichen Jahren wird versucht hier Hilfestellungen mit softwaregestützten Werkzeugen und Programmen zu geben. Um die Einsatzmöglichkeiten und die Funktionalitäten dieser Tools verstehen zu können, werden anhand ausgewählter Anwendungsszenarien die Funktionsbausteine eines sog. eValidation-Tools vorgestellt. Zusätzlich werden verschiedene Aspekte zur Reduzierung der Validierungs- und Qualifizierungskosten betrachtet und die Vorteile, welche sich aus der Arbeit mit einer eValidation-Lösung ergeben, aufgezeigt. Zu diskutieren ist aber auch die noch sehr geringe Verbreitung und Akzeptanz dieser Tools. Dazu werden auch inhärente Probleme und Erfahrungen bei der Einführung, Implementierung und im operativen Betrieb sowie Verbesserungsvorschläge für die Einführung dieser eValidation-Werkzeuge aufgezeigt.

### Abstract

*eValidation – Challenges and Opportunities of eValidation Tools in the Regulated Industry*

In the life science industry, plant qualification, equipment qualification, process validation, and also the validation of automated and computerized systems (computer system validation) are associated with high costs, personnel expenses and still very high manual, paper-based documentation efforts. For several years, attempts have been made to provide support in this area with software-based tools and programs. In order to be able to understand the application possibilities and the functionalities of these tools, the functional modules of a so-called eValidation tool are presented based on selected application scenarios. In addition, various aspects for reducing validation and qualification costs will be considered and the advantages of working with a new eValidation solution will be shown. However, the very limited spread and acceptance of these tools is also to be discussed. To this end, the article also highlights inherent problems and experiences with the introduction, implementation, and opera-

tional use, as well as suggestions for improvement for the introduction of these eValidation tools.

**Key words** Papierlose Validierung · Qualifizierung · Dokumentenmanagement · Industrie 4.0 · ALCOA

## 1. Herausforderungen der digitalen Transformation

Der Entwurf, das Design, das Engineering, der Bau, die Inbetriebnahme sowie die Qualifizierung und Validierung und der operative Betrieb von Fertigungseinrichtungen werden in der pharmazeutischen Industrie von nationalen und internationalen Aufsichtsbehörden, wie z. B. der amerikanischen FDA, der europäischen EMA, oder den deutschen lokalen Behörden reguliert. Das Hauptziel bei der Qualifizierung und Validierung von Produktionsanlagen oder Laboreinrichtungen ist die Gewährleistung der Konformität von Prozessen und Systemen mit den geltenden Regelwerken. Die Qualifizierung einer pharmazeutischen Anlage ist ein aufwendiger, personal- und kostenintensiver Prozess, der überwiegend auch im Zeitalter der digitalen Transformation in Form einer Papierdokumentation als Ergebnis festgehalten wird.

Die Planung, Durchführung, Dokumentation, Überwachung und Freigabe der Qualifizierung und Validierung gehören in der GMP-regulierten Industrie oft zu den Kernaufgaben des Qualitätsmanagements oder spezifischer Validierungs- und Qualifizierungsabteilungen. Die Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten, welche über den gesamten Lebenszyklus der Systeme und Prozesse getätigt werden, sind mit einem erheblichen dokumentarischen Aufwand verbunden und dementsprechend personal- und kostenintensiv [1]. Dabei werden in einem hohen Maße Daten und Informationen von Mitarbeitern erfasst, erarbeitet, kontrolliert und in Dokumente transferiert, überarbeitet oder zwischen Bearbeiter und Systemen, ggf. auch global, ausgetauscht. Der Schutz und die Integrität der dokumentierten Daten und Dokumente, die Anwendung von Good-Documentation-Practice-Regeln spielen hierbei eine Schlüsselrolle und stehen seit mehreren Jahren auch unter dem Stichwort Data Integrity im Fokus behördlicher Audits.

Die digitale Transformation hält bereits seit Jahren Einzug in Labor, Produktion und Distribution der Lifesciences-Industrie. Electronic Lab Notebooks, Cloud-Computing und Electronic Batch Records sind längst etabliert und in der Virtualisierung von Prozessen, der vernetzten Prozessautomatisierung, Robotik und autonomen Fahrzeugen sind große Optimierungspotenziale in Bezug auf Effizienz und Qualität in der Produktion erkennbar. Im Rahmen der Initiativen zur Industrie 4.0 oder Pharma 4.0 strebt die Industrie prädiktive Instandhaltung an und arbeitet mit digitalen Zwillingen, also virtuellen Modellen physischer Objekte, um komplexe Produkte und Prozesse zu entwickeln, zu optimieren und zu testen, bevor diese in die reale Welt überführt werden. Gleichzeitig stehen die Unternehmen aber noch immer vor der Herausforderung ihre Qualitätsmanagementprozesse und speziell die Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten rein elektronisch zu dokumentieren und damit die großen und problematischen Papierarchive zu vermeiden. Zwar unterstützen Dokumentenmanagement-Systeme die digitale und zentrale Archivierung aller elektronischen Dokumente und begleiten den Workflow von der Erstellung, Erfassung über die Verteilung und Bearbeitung bis zur Archivierung. Die Erfahrung im Bereich der GMP-regulierten Industrie ist

# Qualitätssicherung im pharmazeutischen Betrieb

**Gesteigerter Nutzen dank Qualifizierung und Validierung**

Martin Düblin  
One One Eleven GmbH,  
Oberwil (Schweiz)

## Zusammenfassung

Die Auffassungen über die Notwendigkeit von Qualifizierung und Validierung sind unterschiedlich. Im folgenden Artikel wird erörtert, ob Qualifizierung und Validierung überhaupt erforderlich sind oder ob durch deren Einsatz sogar ein zusätzlicher Nutzen erzielt werden kann.

Nicht einzelne Maßnahmen, sondern die Gesamtheit an Organisation, Tätigkeit und Kontrolle bilden die Voraussetzungen dafür, dass die gesetzten Ziele erreicht werden. Auch unter diesem Aspekt werden in diesem Artikel Beispiele beschrieben, wie die Frage nach dem "gesteigerten Nutzen durch Qualifizierung und Validierung" beantwortet werden kann.

## Abstract

*Quality Assurance in Pharmaceutical Plants / Optimisation by Qualification and Validation*

Opinions on the need of qualification and validation vary. The following article discusses whether qualification and validation are necessary at all or can even generate additional benefits.

Not single measures but the entirety of the organisation, the work and controls are the basis to reach the specified goals. Therefore, examples within this article also demonstrate how the question concerning "increased benefit due to qualification and validation" can be answered.

**Key words** Qualitätssicherung · Validierung · Reinigungsvalidierung · Standardisierung · Softwarevalidierung · Industrie 4.0

## 1. Einleitung

Ist es wirklich so, dass die Forderung nach Qualifizierung und Validierung reine Schikane der Behörden ist? Sind all die zu erstellenden Risikoanalysen, Qualifizierungspläne, Checklisten, Arbeitsanweisungen und Change-Control-Formulare wertlose Dokumente, die lediglich dazu dienen, dass die Ersteller damit einen zusätzlichen Umsatz generieren können? Dienen all die online gemessenen Werte und die offline analysierten Proben lediglich dazu, Archive mit Daten zu füllen, die keine weitere Verwendung finden? Ist der gesamte Aufwand für eine Validie-

# Change-Control-System für die Technik

Ulrich Bieber  
Bingen

## Zusammenfassung

Im folgenden Artikel werden Anforderungen und Praxis des Änderungsmanagements in der Technik dargestellt. Entwickelt wird ein allgemein akzeptiertes Vorgehen inkl. der zugehörigen Formblätter. Im Mittelpunkt stehen die Klassifizierung der Änderungen und die sachgerechte Durchführung der Risikoanalyse. Abschließend werden Lösungen für zahlreiche Sonderfälle beschrieben.

## Abstract

*Technical Change Control System*

The following article describes requirements to and practice of the management of technical changes. Generally accepted procedures are developed including the respective form sheets. Main topics of this article are classification of changes and risk analysis. Finally procedures for special cases are provided.

**Key words** Änderungsmanagement · Change Approval · Change Control · Change Request · Kategorisierung von Änderungen

Nach der Anschaffung und Qualifizierung einer Anlage im Herstellungsbereich wachsen jeden Tag die Erkenntnisse, was man evtl. verbessern, wie man effektiver arbeiten, Energie und andere Ressourcen einsparen könnte oder auch wie Störungen durch Umbauten der Anlage vermeidbar sind. Daneben könnte auch der Anlagelieferant zusätzliche Erfahrungen mit diesem Anlagentyp gewonnen haben. Er bietet "Verbesserungen" oder "Updates" an. Ein Teil davon (speziell Software-Updates) könnte man auch während einer normalen Wartung erledigen. Unbestritten – so können in vielen Fällen durchaus erhebliche Verbesserungen realisiert werden.

Leider sind derlei "Technische Änderungen" an kritischen Geräten der pharmazeutischen Herstellung auch gefährlich. Der Techniker oder der Anlagelieferant kann nur "seine Technik" beurteilen, aber nicht die pharmazeutischen Risiken für das Produkt. Möglicherweise wird so durch die gut gemeinte Änderung die Produktqualität gefährdet. Ebenso sind die Einzelheiten/Auflagen der behördlichen Genehmigung der technischen Abteilung bekannt. Werden die pharmazeutischen Betreiber von der Technik nur ungenügend in den Änderungsablauf eingebunden und nicht geschult, so verstehen sie die geänderten Funktionen nicht mehr. Oftmals wird auch die erforderliche Dokumentation der Änderung vergessen, was zu Komplikationen bei Wartung und Reparatur führt. So wird die gesamte Fertigung gefährdet.