

Aspekte der pharmazeutischen Qualitätssicherung im Rahmen von Umbau-/Neubauprojekten

Dr. Michael Jahnke

Octapharma GmbH, Springe

Die pharmazeutische Qualitätssicherung ist wesentlich in Qualifizierungs- und Validierungsaufgaben eingebunden. Die Verpflichtung dazu ergibt sich u. a. aus § 211.22 21 CFR Part 211 [1], den Kapiteln 1.4 (i), 5.23 ff. und 6.15 der EU-GMP-Leitlinien [2] und aus der geforderten Einbindung der pharmazeutischen Qualitätssicherung und Übersicht über alle GMP-relevanten Aktivitäten (Quality Oversight) [3]. Allerdings sind die personellen und zeitlichen Ressourcen häufig limitiert und es erscheint notwendig und zielführend, sich auf die wesentlichen Aspekte der Qualifizierung und Validierung zu konzentrieren. Hierbei stellt sich die Frage, wie auf nachvollziehbare und dokumentierte Weise eine Entscheidung herbeigeführt werden kann, welche Aspekte tatsächlich GMP-relevant sind und somit einer Überwachung durch die pharmazeutische Qualitätssicherung unterzogen werden sollen und müssen. In diesem Beitrag wird, ausgehend vom V-Modell der Qualifizierung und Validierung und dessen Einbindung in Projekt-Managementverfahren, herausgearbeitet, wie schon ab der Planungsphase sichergestellt werden kann, dass die pharmazeutische Qualitätssicherung hinreichend in zu erarbeitende Dokumente und Qualifizierungsmaßnahmen eingebunden wird. Dabei werden bereits etablierte Vorgehensweisen, wie z. B. die ISPE Baseline zur Inbetriebnahme und Qualifizierung [4], angewendet sowie Beispiele für eine pragmatische und effiziente Vorgehensweise bei der Definition von Verantwortlichkeiten und der Erstellung von Anwenderspezifikationen, Auswirkungsanalysen, Qualifizierungsplänen, Risikoanalysen und Rückverfolgbarkeitsübersichten dargelegt.

Einleitung

Nachfolgend wird definiert,

- welche *Dokumente* benötigt werden,
- welche *Verantwortlichkeiten* im Qualifizierungsablauf einzubinden sind,

- wie der *Qualifizierungsumfang* an die Komplexität der Geräte angepasst werden kann,
- welche *Anwenderanforderungen* zu berücksichtigen sind,
- wie die Anforderungen unter *Zuhilfenahme von Produktqualitätsindikatoren* strukturiert sind,

- und letztlich werden die Qualifizierungsaktivitäten in einer Rückverfolgbarkeitsmatrix übersichtlich dargestellt.

Projektplanung und V-Modell der Qualifizierung und Validierung

Im mittlerweile gut etablierten und akzeptierten V-Modell der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten wird zwischen den Auslegungs-

AUTOR



Dr. Michael Jahnke

studierte Biologie in Bielefeld und Hannover, wo er an der Technischen Universität seine Promotion erlangte. Seine berufliche Karriere begann er 1990 als Head of Department Biology bei der IBR Forschungs GmbH, gefolgt von verschiedenen leitenden Funktionen im Bereich der Qualitätssicherung und Quality Unit bei der Siegfried Pharma, Haupt Pharma Wülfing GmbH (Aenova Gruppe) und Octapharma Produktionsgesellschaft Deutschland mbH. Seit 2019 berichtet er als Senior Quality Advisor direkt an die Leitung der Quality Unit und ist zudem als Sachkundige Person tätig.

und Vorgabedokumenten im linken Schenkel des Modells und den verifizierenden Qualifizierungsaktivitäten im rechten Schenkel unterschieden. Folgende Aktivitäten sind schon sehr früh in einem Projektablauf (in der Projektplanungsphase) und von einem Team unter Einbindung der pharmazeutischen Qualitätssicherung vorzunehmen:

- Festlegung der Anwenderanforderungen (User Requirement Specification, URS)
- Festlegung der Funktionsanforderungen (Functional Specification)
- Definition der Ausführungsanforderungen (Design Specification)

Dabei kann und sollte schon in der URS zwischen qualifizierungspflichtigen Aspekten und technischen Maßnahmen zur Inbetriebnahme unterschieden werden. Dafür wird jede Anforderung der URS hinsichtlich ihres Einflusses auf die Produktqualität und Patientensicherheit bewertet (direkter, indirekter oder kein Einfluss).

Schon in der Planungsphase eines Projektablaufs bietet sich somit die Chance, einen angemessenen Grad zwischen so viel GMP und Quality Oversight wie nötig, aber auch so wenig wie möglich zu erreichen. Schließlich sollen sich alle qualitätssichernden Aktivitäten auf die kritischen Parameter des Prozesses und der Qualität des Produktes fokussieren [5]. Aber auch für weitere Abteilungen und Funktionen ist dieses Vorgehen zielführend: Im Rahmen eines einzuleitenden Änderungsverfahrens werden alle direkt und mittelbar betroffenen Abteilungen informiert und qualitätssichernde Maßnahmen definiert. Die Lieferanten relevanter Geräte, Installationen und Funktionen werden identifiziert, qualitätsrelevante Sensoren werden als kalibrierpflichtig definiert und qualitätsbeeinflussende Installationen werden regelmäßigen Wartungen unterzogen. Anzupassende Dokumente (z. B. Site Master File, Validierungs-Masterplan) werden benannt und Arbeitsanweisungen (Standard Operation Proced-

ures, SOPs) berücksichtigen relevante Funktionen und beschreiben diese ausführlich, um Fehlbedienungen und Fehler im Routinebetrieb möglichst zu vermeiden.

Die weiteren Projektabschnitte sind durch Meilensteine untergliedert, bei deren Erreichen eine Bestandsaufnahme erfolgen kann: Sind alle notwendigen Projektbeteiligten eingebunden und informiert? Liegen die notwendigen Dokumente geprüft und genehmigt vor? Sind die Bedingungen zur Übergabe an die Routineproduktion erfüllt?

Nach der Ausführung der geplanten Maßnahmen erfolgt die Überprüfung der Anforderungen durch die Maßnahmen der Installations-, Funktions- und Leistungsqualifizierung, die in entsprechenden Plänen und Berichten dokumentiert werden.

Im Rahmen der Durchführung von Tests beim Hersteller (Factory Acceptance Tests, FAT) oder auch nachfolgend beim Betreiber (Site Acceptance Tests, SAT) können bereits Aspekte der Designspezifikation (z. B. Abmessungen, Ausstattungen) und/oder Anwenderanforderungen (Funktionen) vorab (vor Überstellung an den pharmazeutischen Unternehmer bzw. vor Start der eigentlichen Qualifizierungsphasen) überprüft werden. Anforderungen, die in den Installations- (Installation Qualification, IQ) und Funktionsqualifizierungsplänen (Operational Qualification, OQ) definiert sind, können im FAT/SAT schon vorab überprüft werden. Sollen diese direkt in die IQ-/OQ-Berichte eingehen, sind diese Prüfungen unter Aufsicht der pharmazeutischen Qualitätssicherung durchzuführen. Ein derartiges Vorgehen entzerrt und verschlankt den zeitlichen Ablauf der Qualifizierungsphasen. In der Phase der OQ werden weitere Funktionsanforderungen überprüft. Abschließend verifiziert die Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ) und auch die Prozessvalidierung die Erfüllung der gesamten qualitätsrelevanten Anforderungen.

Je besser der Umfang dieser Anforderungen geplant wurde, desto geringer ist der Dokumentations- und Prüfumfang für alle Beteiligten.

Die pharmazeutische Qualitätssicherung begleitet und überwacht durch regelmäßige Requalifizierungen und -validierungen das Projekt auch über die Übergabe an die Produktion hinaus über den gesamten Lebenszyklus.

Eine Übersicht über die Kombination aus V-Modell, Lebenszyklus und Projektplanungsphasen wird in Abb. 1 dargestellt.

■ Zu erstellende Dokumente

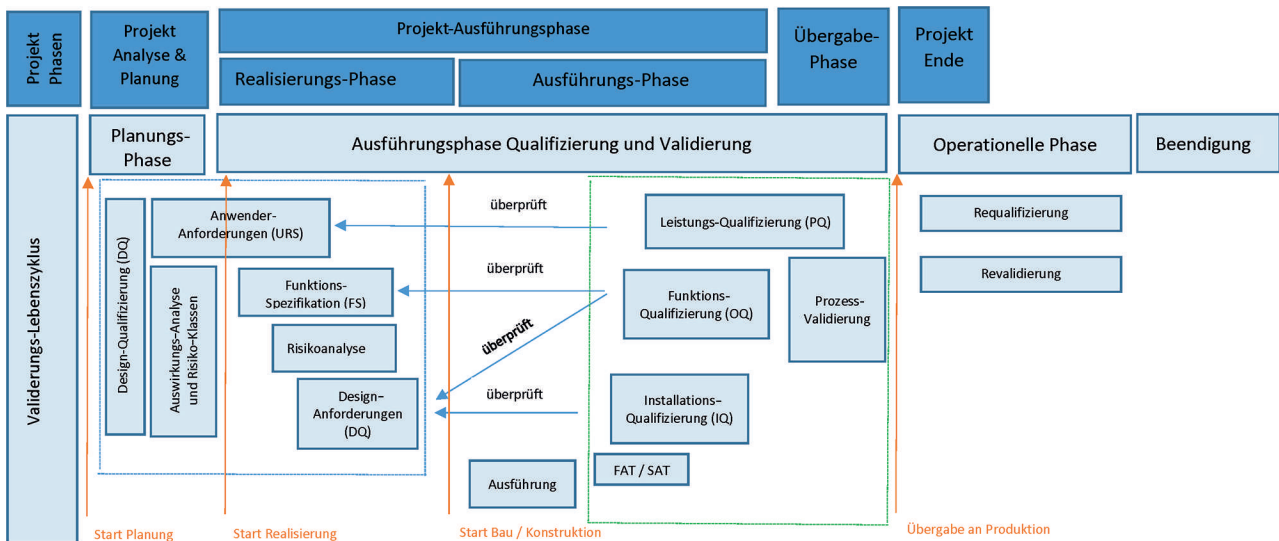
In der Designphase (oder auch „Projekt-Vorbereitungsphase“) wird eine Vielzahl an Dokumenten benötigt (siehe Tab. 1). Dabei stellt sich die Frage, inwieweit die pharmazeutische Qualitätssicherung in die Prüfung und Genehmigung der überwiegend *technischen* Dokumente eingebunden sein muss. Grundsätzlich ist es wünschenswert, wenn die QS frühzeitig und umfassend eingebunden wird. Eine fachliche (technische) Expertise liegt aber i. d. R. nicht vor. Deshalb sollten die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten der fachlich versierten Personen (Subject Matter Experts, SME) für die Prüfung und eine Genehmigung derartiger Dokumente in einer SOP festgelegt werden. Die Qualitätssicherung prüft dann, ob geeignete SME eingebunden wurden.

Die pharmazeutische Qualitätssicherung sollte zwingend im Rahmen des Änderungswesens (Änderungsantrag, Change Control) bei der Erstellung der URS und der Risikoanalyse der qualitätsrelevanten Anforderungen eingebunden sein.

■ Verantwortungsmatrix festlegen

Um unnötige Reibungsverluste durch „Kompetenzgerangel“ zu unterbinden, ist für die Durchführungsphase der Projekte eine Verantwortungsmatrix in Form einer SOP festzulegen, auf die sich die Projektbeteiligten verbindlich eini-

Abbildung 1



Projektphasen: Die Phasen eines Projektes sind durch Entscheidungspunkte (Meilensteine) untergliedert: *Start Planung, Start Realisierung, Start Bau / Konstruktion* und *Übergabe an Produktion*.

Validierungs-Lebenszyklus: Die Dokumente der Anwenderanforderungen (URS), Funktions- und Design-Spezifikation innerhalb der *blauen* Umrandung bilden Vorgabedokumente, in denen die Anforderungen an die Anlage sowie die technischen Ausführungen festgelegt werden. Diese Dokumente werden im Rahmen der Design-Qualifizierung (DQ) erstellt, geprüft und genehmigt.

Nach der technischen Umsetzung erfolgt die Installations-, Funktions- und Leistungsqualifizierung im *grün* umrandeten Bereich, während derer die Anforderungen der DQ systematisch überprüft werden.

Kombination aus V-Modell, Lebenszyklus und Projektplanungsphasen (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

gen. Einen Vorschlag für eine derartige Matrix enthält Tab. 2.

Aus dem EU-GMP-Leitfaden, Kap. 2, ergibt sich die Verantwortung des Leiters der Herstellung für Produktionsanlagen und Herstellungsprozesse sowie die Verantwortung des Leiters der Qualitätskontrolle für analytische Geräte und analytische Methoden. Konsequenterweise sind diese auch für die Erstellung der Änderungsanträge, URS, PQ, Prozess-(Methoden-)Validierung und Requalifizierungen/-validierungen verantwortlich.

Die Abteilung Technik ist üblicherweise verantwortlich für die Installationen der Medienversorgung (Prozesswasser, Prozessdampf, Reinigungsanlagen, Chemikalienversorgung usw.).

Je nach Organisationsstruktur des pharmazeutischen Unternehmens ist ein Qualifizierungs-/Vali-

dierungsteam für die Durchführung der IQ-, OQ- und PQ-Phasen benannt. Die überwiegend technischen Aspekte der IQ und OQ werden von technisch versierten SME unter Beobachtung (Oversight) und Kontrolle (Prüfung/Genehmigung) durch die pharmazeutische Qualitätssicherung verantwortet.

Die PQ- und Validierungsphasen werden durch Mitglieder eines Qualifizierungs-/Validierungsteams der Produktion bzw. der Qualitätskontrolle (QK), ebenfalls unter Beobachtung (Oversight) und Kontrolle (Prüfung/Genehmigung) durch die pharmazeutische Qualitätssicherung, verantwortet.

Festlegung des Qualifizierungsumfangs

Das Kap. <1058> „Analytical Instrument Qualification“ der USP [6] teilt Laborgeräte in 3 Kategorien ein. Je

nach Komplexität und Relevanz der spezifischen Anwendung ergibt sich der resultierende Qualifizierungsumfang des Gerätes (Tab. 3).

Der Dokumentations- und Qualifizierungsumfang standardisierter Geräte der Kategorie A umfasst eine Verifizierungsprüfung, die mittels eines Formblattes dokumentiert werden kann. Laborgeräte der Kategorie A erfassen keine Messwerte und sind nicht kalibrierpflichtig. Werden Messwerte erfasst und/oder kontrolliert und liegt eine Kalibrierungsnotwendigkeit vor, wird das Gerät in Kategorie B eingestuft, für die bereits URS, eine Risikoanalyse sowie Pläne und Berichte der Qualifizierungs-/Validierungsphasen erwartet werden. Bei (computergestützten) analytischen Systemen der Kategorie C gehört dann die PQ und die Methodenvvalidierung zum erwarteten Umfang.

■ **Tabelle 1**

Dokumente, die in der Planungsphase erstellt werden (kursiv gedruckt: zwingende Einbindung der pharmazeutischen Qualitätssicherung).

<i>Änderungsantrag</i> (Change Control)
<i>Anwenderanforderungen</i> (URS)
<i>GMP-Risikoanalyse</i> auf Basis der URS
R&I-Schemata (Rohrleitungs- und Instrumentenfließschema)
Funktions(design)spezifikation/-beschreibung (FS/FDS bzw. FUS)
Design-Spezifikation (DS)
Software-Design-Spezifikation (SDS)
Software-Detail-Design-Spezifikation (SDDS)
Hardware-Design-Spezifikation (HDS)
Layoutzeichnungen/Hauptabmaße
3D-Modelle/-Zeichnungen
Alarmlisten
Messstellenliste (E/MSR)
Materialstückliste (MST)
Stromlauf-/Schaltpläne
Anschlüsse- und Stutzenlisten

■ **Tabelle 2**

Verantwortungsmatrix in der Durchführungsphase von Projekten.

		Produktionsanlagen	IPK/QK Analysengeräte	Medien/Versorgungssysteme
Erstellung Änderungsantrag		Produktion	Produktion/QK	Technik
DQ	Initiator URS	Produktion	QK	Technik
	Initiator Risikoanalyse	Produktion	QK	Technik
	Weitere Design-Dokumente*	Technik	QK	Technik
IQ		Technik	QK	Technik
OQ		Technik	QK	Technik
PQ/Validierung		QV	QK	QV
Requalifizierung/Revalidierung		QV	QK	QV

* z. B. R&I-Schemata, Messstellenliste (E/MSR), Materialstückliste (MST)
QK: Qualitätskontrolle, QV: Qualifizierung/Validierung, IPK: In-Prozess-Kontrolle

Das in der USP verfolgte Prinzip der Kategorisierung analytischer Geräte kann sinngemäß auch für Produktionsgeräte und technische Installationen angewendet werden. Im Rahmen einer Auswirkungsanalyse

und Risikoklassifizierung (Impact Assessment & Risk Classification) wird die *Notwendigkeit* der Qualifizierung festgestellt und nachfolgend der *Umfang* der Qualifizierungstätigkeiten definiert. Anhand kritischer

Aspekte (Systemevaluierung) und der Komplexität der Anlage kann somit die Einstufung in eine von 4 Risikogruppen erfolgen (z. B. bezeichnet als R0 bis R3) und damit eine Einstufung eines Gerätes oder einer Installation als *GMP-relevant* bzw. *wesentliche Ausrüstung* (Major Equipment).

Die Ausdrücke *GMP-relevant* und *wesentliche Ausrüstung* sind dabei synonym zu verstehen. Der Ausdruck *GMP-relevant* wird üblicherweise im Zusammenhang mit GMP-Regularien und somit Inspektionen verwendet, während die Bezeichnung *wesentliche Ausrüstung* im Zusammenhang mit Zulassungsverfahren verwendet wird. Die jeweilige Einstufung ist abhängig von der Auswirkungsanalyse und Risikoklassifizierung, denn eine Prozesswasseranlage, Lüftungsanlage, Reinigungsanlage usw. kann für die Hilfs- oder Wirkstoffherstellung u. U. ohne formelle Qualifizierung (wohl aber technische Inbetriebnahme) installiert werden, während dieselben Anlagen in der aseptischen Arzneimittelherstellung durchaus als *wesentliche Ausrüstung* (*GMP-relevant*) zu deklarieren und somit umfangreich zu qualifizieren sind. Eine entsprechende allgemein gehaltene Definition sollte in einer SOP aufgenommen sein. Als Beispiel hierfür kann nachfolgende Definition dienen:

Geräte mit direktem Produktkontakt und unterstützendes Equipment, welches zur Gewährleistung einer (aseptischen) Produktion verwendet wird (z. B. Primärpackmittel-Waschmaschinen, Sterilisatoren, Depyrogenisierungstunnel) sowie Equipment für die visuelle Kontrolle und Verpackung wird als „GMP-relevant“ bzw. „wesentliche Ausrüstung“ bezeichnet.

Die Entscheidung zur Notwendigkeit einer Qualifizierung einer Anlage/eines Gerätes kann anhand von 8 Evaluierungsaussagen gemäß Tab. 4 erfolgen.

Ist eine der Aussagen zutreffend, so handelt es sich um eine GMP-re-

■ **Tabelle 3**

Einteilung analytischer Geräte in 3 Kategorien gemäß <1058> USP.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Geräte/Systeme	<ul style="list-style-type: none"> • Standardgeräte mit welchen <i>keine</i> Messungen durchgeführt werden • nicht kalibrierpflichtig 	<ul style="list-style-type: none"> • liefert Messwerte • kontrolliert physikalische Parameter, z. B. Temperatur oder Druck • kalibrierpflichtig 	<ul style="list-style-type: none"> • computergestützte analytische Systeme • liefert Messwerte • kontrolliert physikalische Parameter, z. B. Temperatur oder Druck • kalibrierpflichtig
Qualifizierungstätigkeiten	Verifizierungsprüfung Protokoll (Formblatt)	URS/DQ, RA, IQ, OQ, Plan/Bericht	URS/DQ, RA, IQ, OQ, PQ, Plan/Bericht
Beispiele	Evaporator, Magnetrührer, Ultraschallbad, Schüttler, Elektro-phoresekammer	Waagen, pH-Meter, Pipetten, Thermometer, Dosierer, Waserbäder, Kühl- und Gefrierschränke, Brutschränke, Dichtemessgerät, Hitzesterilisateur, Konduktometer	Atomabsorptionsspektrometrie (AAS), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Gaschromatographie (GC), Infrarotstrahlung (IR) UV/VIS-Spektroskopie, Flammenphotometer, Densitometer

RA = Risikoanalyse

■ **Tabelle 4**

Systemevaluierung zur Identifizierung GMP-relevanter Anlagen/Geräte und Feststellung der Notwendigkeit einer Qualifizierung.

Nr.	Systemevaluierung
1	Die Anlage/das System besitzt Funktionen, die dazu dienen, dass ein oder mehrere Prozessanforderungen eingehalten werden.
2	Das System hat direkten Produktkontakt oder beeinflusst den Prozessablauf direkt und dieser Kontakt/Einfluss hat einen potenziellen Einfluss auf die Produktqualität.
3	Das System stellt ein produktberührendes Medium (z. B. Prozesswasser oder Druckluft) oder ein für den Prozessablauf benötigtes Medium (z. B. Puffer) zur Verfügung. Die Qualität dieser Substanzen kann einen Einfluss auf die Produktqualität haben.
4	Das System wird für die Reinigung, Sanitisierung oder Sterilisation von Anlagen und Ausrüstungsteilen mit direktem oder indirektem Produktkontakt verwendet. Eine Fehlfunktion kann zu einer unzureichenden Reinigung, Sanitisierung oder Sterilisation führen, wodurch ein Einfluss auf die Produktqualität gegeben ist.
5	Das System kontrolliert Funktionen zur Schaffung einer geeigneten Umgebung, wie z. B. geschlossene Prozesse, exponierte Füllbereiche oder Temperaturüberwachung, und diese Parameter sind als kritische Prozessparameter eingestuft. Fehlfunktionen würden die Patientensicherheit gefährden.
6	Das System produziert, verarbeitet oder speichert Daten bzgl. kritischer Prozessparameter, der Freigabe von Produktchargen oder für elektronische Unterschriften (entsprechend 21 CFR Part 11 und EU-GMP-Leitlinien Annex 11).
7	Das System gewährleistet die Dichtheit von End- oder Zwischenbehältern und den Produktschutz. Ein Ausfall stellt ein Patientenrisiko oder eine Verminderung der Produktqualität dar.
8	Das System erstellt Informationen zur Produktidentifizierung (z. B. Chargennummer, Haltbarkeit, Fälschungssicherung)

levante Anlage. Diese wird kommissioniert und qualifiziert.

Sind alle Aussagen unzutreffend, so ist die betrachtete Anlage/das Gerät als nicht GMP-relevant einzustufen und wird ausschließlich technisch in Betrieb genommen (kommissioniert).

Eine/ein als *GMP-relevant* bzw. *wesentliche Ausrüstung* (Major Equipment) identifizierte/s Anlage/Gerät wird nachfolgend in einer Ri-

sikoklassifizierung hinsichtlich ihrer/seiner Komplexität eingestuft:

RO: An der Anlage/am Gerät ist keine Konfiguration möglich. Dem Bediener sind ausschließlich vordefinierte Auswahlmöglichkeiten zugänglich. In diesem Fall ist eine technische Abnahme (Kommissionierung) ausreichend. Beispiele für diese Klasse sind „technischer Dampf (Schwarzdampf)“, Tempe-

riereinheiten, Lüftungsanlagen (ab dem endständigen Filter erfolgt dann allerdings eine (Reinraum-) Qualifizierung).

RI: Die Anlage/das Gerät weist eine geringe Komplexität auf; es sind nur einfache Konfigurationen oder Parametereinstellung vorgesehen. Beispiele für diese Klasse sind Kühl- und Gefrierschränke, Probenschränke, Prozessbehälter

■ **Tabelle 5****Risikoklassifizierung für GMP-relevante Anlagen und Geräte.**

	R0	R1	R2	R3
Anlage/Gerät	<ul style="list-style-type: none"> keine Konfiguration nur vordefinierte Bedienparameter 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Komplexität einfache Konfigurationen oder Parametereinstellung 	<ul style="list-style-type: none"> mittlere Komplexität 	<ul style="list-style-type: none"> komplexe Anlagen
Qualifizierungstätigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> technische Abnahme (Kommissionierung) 	<ul style="list-style-type: none"> DQ (URS) Rückverfolgbarkeitsmatrix IQ OQ PQ (optional) 	<ul style="list-style-type: none"> URS/TM Rückverfolgbarkeitsmatrix Qualifizierungs-Masterplan/Bericht (optional) DQ IQ OQ PQ (optional) Reinigungsvalidierung (optional) 	<ul style="list-style-type: none"> URS/TM Rückverfolgbarkeitsmatrix Qualifizierungs-Masterplan/Bericht DQ FAT (optional) SAT (optional) IQ OQ PQ Reinigungsvalidierung
Beispiele	Schwarzdampf, Temperiereinheiten, Lüftungsanlagen, Umluftgeräte	Kühl- und Gefrierschränke, Probenschränke, Prozessbehälter	Prozess-Steereinheiten, Reinigungsanlagen (CIP), Prozesswasser- Verteilsysteme	Prozessanlagen, Prozesswassererzeuger, Dampfnetz, Lüftungen ab endständigem Filter

(deren Prozess-Steereinheiten sind allerdings als R2/R3 einzustufen).

R2: Die Anlage/das Gerät weist eine mittlere Komplexität auf. Beispiele sind Prozess-Steereinheiten, Reinigungsanlagen (Cleaning In Place, CIP), Prozesswasser-Verteilsysteme.

R3: Es handelt sich um hochkomplexe Anlagen, Systeme oder Geräte. Beispiele für diese Klasse sind Prozessanlagen, Prozesswassererzeuger, Dampfnetz, Lüftungen ab endständigem Filter.

Die pharmazeutische Qualitätssicherung prüft die Systemevaluierung und autorisiert diese als Design-Qualifizierung. Nachfolgend kann ein Kommissionierungs- und Qualifizierungsplan erstellt werden. Der nicht zu vernachlässigende Vorteil der Unterscheidung zwischen Kommissionierung und qualifizierungsrelevanten Anforderungen ist, dass ein Kommissionierungsplan nicht zwangsläufig durch die pharmazeutische Qualitätssicherung geprüft und genehmigt werden muss (es empfiehlt sich eine Überprüfung z. B. im Rahmen von Selbstinspek-

tionen) und dass technische Aspekte nicht in einer Rückverfolgbarkeitsmatrix aufzunehmen sind.

Auf der Basis der Systemevaluierung und der nachfolgenden Risikoklassifizierung ergibt sich der Umfang der Qualifizierungstätigkeiten gemäß Tab. 5.

Für Geräte der Klasse R0 erfolgt ausschließlich eine Inbetriebnahme (Kommissionierung).

Für Anlagen/Geräte ab der Klasse R1 besteht die Notwendigkeit einer URS und einer Rückverfolgbarkeitsmatrix (engl. Traceability Matrix; TM) für qualifizierungsrelevante Anforderungen. Eine Rückverfolgbarkeitsmatrix erlaubt es, schlüssige Verknüpfungen zwischen den Anforderungen und den Testszenarien (Rohdaten) während der verschiedenen Qualifizierungsphasen herzustellen. Für jede Q-Anforderung wird zunächst *geplant* und mit einem Kreuz markiert, in welcher Phase (z. B. IQ- oder OQ-Prüfpunkt) der Qualifizierungsaktivitäten die Überprüfung stattfinden soll. Nach Abschluss der Qualifizierungsphasen wird für jede Q-Anforderung *berichtet*, in welchem Dokument, Textabschnitt oder welcher Tabelle die Überprüfung der Anforderung doku-

mentiert ist sowie wo sich physisch die Rohdaten befinden (Rückverfolgbarkeitsmatrix).

Außerdem kann auf dokumentarischer Ebene entschieden werden, neben der klassischen Abwicklung der Qualifizierungsphasen mit individuellen Plänen und Berichten zur Installations-, Funktions- und (optional) Leistungsqualifizierung eine *zusammenfassende Dokumentation* anzuwenden. Alle Aktivitäten werden hierbei in einem *gemeinsamen* Dokument zusammengefasst und der pharmazeutischen Qualitätssicherung vorgelegt. Eine *zusammenfassende Dokumentation* ist anwendbar auf *Standardanlagen* und *Standardgeräte*, die keine oder nur wenige Schnittstellen zu anderen qualifizierungspflichtigen Anlagen aufweisen und keinen direkten Einfluss auf den Herstellungsprozess und dessen Reproduzierbarkeit und somit die Produktqualität oder Patientensicherheit haben. Zudem ist diese Dokumentation anwendbar auf analytische Geräte der Gruppe A (siehe Tab. 3).

Für Anlagen/Geräte der Klasse R2 werden zusätzliche Pläne und Berichte für die Qualifizierungstätigkeiten erforderlich. Optional kann ein Übersichtsdokument (Masterplan) erstellt

■ **Abbildung 2**

Anwenderanforderungen (URS)		GxP-Bewertung					Design	Rückverfolgbarkeitsmatrix					Anmerkungen	
Anforderungs-Nummer	Anforderungstext	Produktqualitätsindikator (J/N)					Bewertung	Referenzen	FAT/SAT	IQ	OQ	PQ		CV
		1	2	3	4	5								
1. Funktionale Anforderungen														
	Darstellung des Prozessablaufs (z.B. Verwendungszweck sowie Einsatz vor- und nachgeschalteter Anlagen/Equipemt)	N	Y	N	N	N	Q							
		N	N	N	N	N	C							
2. Produkt- und Prozessanforderungen														
	z.B. kritische Prozessparameter													
	z.B. Unverträglichkeiten des Produktes mit eingesetzten Chemikalien													
3. Kontinuität / Verlässlichkeit / Verfügbarkeit														
	z.B. die Anlage soll im 24 h - Betrieb kontinuierlich betrieben werden													
	z.B. maximale Ausfallzeiten													
4. Räumlichkeiten / Betriebliches Umfeld														
	z.B. Anschlüsse an andere Anlagen													
	z.B. Reinraumklasse													
5. Technische Anforderungen														
	z.B. Druckdichtigkeit, Trageösen zum Transportieren													
6. Materialanforderungen														
	z.B. Edelstahl gemäß Dichtungsmaterial und Membrane aus EPDM/PDFE													
7. Automatisierung														
	z.B. Alarmlösungen													
	z.B. Anforderungen an das Bussystem													
8. Messungen/Kalibrierung														
	z.B. Werkskalibrierung der Messeinrichtungen													
	z.B. Zertifizierung der Referenzprüfmittel													
9. Dienstleistung, Betreuung, Wartung														
	z.B. Absperrbarkeit, Entleerbarkeit und Rückspülbarkeit der Anlage													
10. Sauberkeit und Hygiene														
	z.B. Reinigung und Passivierung von Leitungen													
11. Dokumentation														
	z.B. Vorliegen eines Schweißzertifikates													
	z.B. Vorliegen einer Bedienvorschrift													
12. Schulung														
	z.B. Erstschulung des Wartungspersonals von Seiten des Anlagenherstellers													
	z.B. Erstschulung des Bedienpersonals von Seiten des Anlagenherstellers													
13. Datenintegrität														
	z.B. Audit Trail													
	z.B. Lizenzkonzept													
14. Elektronische Aufzeichnungen														
	z.B. Aufzeichnung und Ablage der prozessrelevanten Daten													
15. Elektronische Unterschriften														
	z.B. die Änderung von Parametern kann nur unter Verwendung elektronischer Unterschriften erfolgen													
16. Datensicherung, Archivierung und Wiederherstellung														
	z.B. Datensicherungs-Konzept													
17. Umwelt/Gesundheit/Sicherheit														
	z.B. Gefahrenkennzeichnung													
	z.B. Gefährdungsbeurteilung													

Anwenderanforderungen (URS) und kombinierte Rückverfolgbarkeitsmatrix.

werden oder eine separate Reinigungsvalidierung notwendig sein.

Für Anlagen/Geräte der Klasse R3 bestehen die umfangreichsten Dokumentationsanforderungen. Optional können Tests beim Hersteller (FAT) oder auch nachfolgend beim Betreiber (SAT) erforderlich sein.

■ **Definition der Anwenderanforderungen (URS)**

Nachdem die analytischen Laborgehäte in die Gruppen A, B und C und Produktionsanlagen sowie technische Nebenanlagen in die Risikoklassen R0 bis R3 eingestuft wurden

und der Qualifizierungsumfang im Hinblick auf die benötigten Dokumente festgestellt wurde, werden die Anwenderanforderungen zusammengestellt. Dieses sollte im Team durch Fachkollegen verschiedener Disziplinen erfolgen, um alle relevanten funktionalen Anforderungen an das zu etablierende Gerät/die Anlage, aber auch an den Herstellungsprozess, den späteren Betrieb (einschließlich Schulung, Reinigung, Wartung, Kalibrierung, Desinfektion, Sanitisierung, Sterilisation, Räumlichkeiten, Materialien, Automatisierung, Datenerfassung und Datenverarbeitung, Doku-

mentation und auch Sicherheitsaspekte) zu erfassen und zu berücksichtigen. Während umfangreicher Projekte (z. B. Neubau eines Produktionsgebäudes mit Einführung neuer Prozess- und Versorgungsanlagen) empfiehlt es sich, eine standardisierte URS-Liste zu erstellen, sodass sich die Teammitglieder bei Besprechungen und Prüfungen problemlos orientieren und auf die notwendigen Mindestanforderungen konzentrieren können. Ein Beispiel einer URS-Liste mit den mindestens zu berücksichtigenden Hauptaspekten ist in Abb. 2 dargestellt.

■ **Tabelle 6****Produktqualitätsindikatoren.**

Produktqualitätsindikator (PQI)	Fragen bzgl. der Objektbewertung
1. Produktqualität	Besteht die Gefahr, dass die Qualität des Produktes (Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität und Identität) durch das Prüfobjekt beeinträchtigt wird?
2. Prozessreproduzierbarkeit	Besteht die Gefahr, dass die Reproduzierbarkeit und Stabilität des Prozesses durch das zu beurteilende Objekt beeinträchtigt wird?
3. Reinigen oder sterilisieren	Besteht die Gefahr, dass das Reinigen oder Sterilisieren des Produktes oder des Systems, das direkt mit dem Produkt in Kontakt kommt, durch das Untersuchungsobjekt beeinträchtigt werden kann?
4. Kontamination	Besteht die Gefahr, dass das Produkt oder der Wirk-/Hilfsstoff durch das zu prüfende Objekt biologisch (Bakterien, Pilze, ...), physikalisch (Partikel, Fremdstoffe, ...) oder chemisch (Rückstände, Schmiermittel, ...) verunreinigt wird?
5. Dokumentation inkl. Qualitätsberichte und kritischer Prozessdaten	Besteht das Risiko, dass keine angemessenen Aufzeichnungen zur Verfügung gestellt werden oder dass die Gültigkeit der Aufzeichnungen durch das Untersuchungsobjekt beeinträchtigt wird?

Sobald alle Anforderungen zusammengestellt sind, sollten diese dahingehend eingestuft werden, ob sie als qualitätsrelevant nachverfolgt oder im Rahmen der technischen Inbetriebnahme kommissioniert werden.

• **Q-Anforderung:**

Qualitätsrelevante Anforderungen werden vor der Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß den geltenden Vorschriften und Richtlinien überprüft. Eine Genehmigung der Pläne, Testszenarien und Berichte durch die pharmazeutische Qualitätssicherung ist erforderlich, sie unterliegen der GMP-Änderungskontrolle und die Qualifizierungstätigkeiten sind vollständig rückverfolgbar zu dokumentieren. Die später im Validierungsverfahren durchzuführende Risikoanalyse fokussiert zudem auch ausschließlich auf die Q-Anforderungen.

Anmerkung: Ein Teil der Qualifizierungsmaßnahmen kann durch den FAT abgedeckt werden. Dieser erfolgt meistens an einem Testaufbau/einer Testinstallation im Werk des Lieferanten. Dabei werden Teile der IQ und der OQ bereits vor der tatsächlichen Aufstellung und Inbetriebnahme getestet. In den Fällen, in denen Testparameter der IO/OQ vorgezogen und in späteren IO-/OQ-Berichten verwendet werden, ist die

ordnungsgemäße Durchführung des FAT mittels zuvor genehmigter Testszenarien/Formblätter unter der Aufsicht der pharmazeutischen Qualitätssicherung vorzusehen.

• **C-Anforderung:**

Technische und sonstige nicht-qualitätsrelevante Anforderungen (z. B. Gesundheits- und Arbeitsschutzanforderungen) werden während einer Abnahmeprüfung beim Hersteller (FAT), und/oder nach der Installation am Betreiber-Standort (SAT) überprüft. Für die Inbetriebnahmeanforderungen ist eine Genehmigung durch die pharmazeutische Qualitätssicherung nicht vorzunehmen, ebenso ist keine GMP-Änderungskontrolle, Rückverfolgbarkeit oder Risikoanalyse erforderlich.

■ **Produktqualitätsindikator (PQI)**

Anhand von 5 Fragen, die darauf zielen, ob die gewünschte Eigenschaft oder Anforderung eine direkte Auswirkung auf die Produktqualität haben (PQI), können die qualifizierungspflichtigen Anforderungen nachvollziehbar und dokumentiert identifiziert werden (Tab. 6). Wird eine der Fragen mit Ja beantwortet, so wird die betrachtete Anforderung als qualifizierungspflichtig eingestuft. Sind alle Fragen mit Nein beantwortet worden, wird die Erfül-

lung der Anforderung im Rahmen der Kommissionierung verfolgt.

■ **Genehmigungsphasen**

Durch die Kombination der URS mit der Definition der qualifizierungspflichtigen Anforderungen (Produktqualitätsindikatoren) und einer Rückverfolgbarkeitsmatrix ergibt sich die Möglichkeit, ein und dasselbe Dokument in verschiedenen Phasen der Qualifizierung zu verwenden:

Genehmigungsphase 1: URS:

Die Erstellung der URS erfolgt im ersten Schritt durch die Anwender und wird im Anschluss durch die technische Abteilung sowie weitere Fachleute in weiteren Punkten (wie z. B. der Funktion- und Designspezifikation) ergänzt.

Genehmigungsphase 2: Design Review:

Jede einzelne Anforderung wird kategorisiert, bewertet und in eine Q-/C-Anforderung eingestuft. Diese Einstufung und Bewertung erfolgt in einer Fachexpertenrunde. Mit der Prüfung und Autorisierung der URS erfolgt zeitgleich der Design Review.

Genehmigungsphase 3: Rückverfolgbarkeitsmatrix (TM):

Sobald eine Zuordnung erforderlicher Prüfungen für die Umsetzung der Anforderungen zu den Qualifi-

zierungsphasen möglich ist, wird in der entsprechenden Zelle ein Kreuz gesetzt. Diese Zuordnung sollte jedoch spätestens zum Abschluss der DQ getroffen werden.

Sind alle Qualifizierungen erfolgt und konnte der Nachweis der Umsetzung der Anforderungen erbracht werden, kann die URS inkl. TM abschließend geprüft und genehmigt werden. Diese Prüfung und Genehmigung kann durch einen eingeschränkten Funktionskreis (mindestens Qualifizierung und pharmazeutische Qualitätssicherung) erfolgen.

Fazit

Um sich bei größeren Umbau- oder Neubauprojekten auf die wesentlichen GMP-relevanten Aspekte der Qualifizierung und Validierung konzentrieren zu können, werden die analytischen Geräte und technischen Anlagen/Installationen hinsichtlich ihrer Komplexität und Relevanz der spezifischen Anwendung in Klassen oder Gruppen eingeteilt und somit der resultierende Qualifizierungs- und Dokumentationsum-

fang definiert. Die vom späteren Anwender sowie weiteren Fachabteilungen gewünschten Anforderungen werden zusammengestellt. Nur die als qualitätsrelevant identifizierten Anforderungen werden einer Risikoanalyse unterzogen, die Qualifizierungsaktivitäten in Testplänen und Qualifizierungsberichten werden dokumentiert und in eine Rückverfolgbarkeitsmatrix aufgenommen. Diese Aktivitäten unterliegen der Aufsicht der pharmazeutischen Qualitätssicherung.

Durch ein derartiges strukturiertes Vorgehen wird es ermöglicht, schon in der Planungsphase einen angemessenen Grad zwischen so viel GMP und Quality Oversight wie nötig, aber auch so wenig wie möglich zu erreichen.

LITERATUR

- [1] CFR - Code of Federal Regulations Title 21; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211> oder GMP Gesetze der USA (Code of Federal Regulation (CFR)). Maas & Peither Verlag, Schopfheim, Deutschland. ISBN: 978-3-95807-251-0. 15. aktualisierte Auflage 2020

- [2] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines; https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en oder Good Practice Guide: FDA cGMP, EU GMP and ISO 9001 Matrices for a Pharmaceutical Quality EU GMP Guideline. European Compliance Academy (ECA). Concept Heidelberg (Herausgeber). ISBN: 978-3947770090. 22. Auflage (2018)
- [3] M. Schneeberger (2018). Das Konzept der Quality Oversight. Pharm. Ind. 80, Nr. 11, 1584–1587
- [4] ISPE (2019). Commissioning and Qualification. Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Vol. 5. 2nd Ed. ISBN: 978-1-946964-23-6. ISPE. Tampa. USA
- [5] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) (2020). Aide-Mémoire 07121107 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen; <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=2600&token=29b37559750ea103f87a78e6b2aa93b076e79a26>
- [6] USP-NF (2020). Analytical Instrument Qualification <1058>. USPC, Rockville, USA

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 18. Febr. 2021.

Korrespondenz:

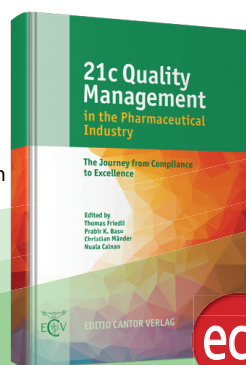
Dr. Michael Jahnke
Octapharma Produktionsgesellschaft
Deutschland mbH
Wolfgang-Marguerre-Allee 1
31832 Springe (Germany)
E-Mail: michael.jahnke@octapharma.com

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Valentina Krinicki. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. E-Mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.

21c Quality Management in the Pharmaceutical Industry

Zielgruppen:

- Top-Management in der pharmazeutischen, kosmetischen und chemischen Industrie und Zulieferindustrie
- Management in der Qualitätssicherung / QA und Operational Excellence
- Universitäten / Fachhochschulen
- Unternehmensberatungen
- Behörden
- Verbände / Organisationen



ISBN 978-3-87193-457-5

- 95,23 €
- 1. Auflage 2018
- 288 Seiten, 17 x 24 cm, Softcover
- Friedli, T; Basu, P K; Mänder, C; Calnan, N

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.