



GMP- / ISO 13485- / FDA- gerechte

## Geräte- & Anlagen Qualifizierung und Prozess-, Reinigungs-, Verpackungs-, Computersystem- Validierung differenzieren

*Pharmazeutische Unternehmen und Medizintechnik-Hersteller sind verpflichtet, den Nachweis zu führen, dass sie die Qualität der produzierten Produkte beständig sicherstellen können. Dies erfolgt über die Qualifizierung und Validierung. Werden diese Begriffe in der täglichen Praxis unterschiedlich verstanden und benutzt, kann das schnell zu Verwirrungen und zu Effizienzverlusten in der Kommunikation zwischen Qualitätssicherung und Herstellung führen. Dieser Beitrag definiert die Schlüsselbegriffe und wirft ein Licht auf die regulatorischen Vorgaben.*

### 1 Begriffsdefinition

Wir empfehlen, ausschließlich die folgenden Begriffsdefinitionen zu verwenden:

**Qualifizierung:** Eignungsnachweis, welcher darlegt, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Es handelt sich in der Regel um einen mehrstufigen Prozess, der aus der Designqualifizierung (DQ), der Installationsqualifizierung (IQ) und der Funktionsqualifizierung (OQ) besteht.

**Verifizierung:** Eignungsnachweis, welcher durch den Vergleich zwischen vorgegebenen Akzeptanzkriterien und ermittelten Ergebnissen darlegt, dass festgelegte Qualitätsanforderungen sicher erfüllt worden sind.

**Validierung:** Eignungsnachweis, welcher darlegt, dass über die Güte der Prozessvariablen sicher die Erfüllung von festgelegten Qualitätsanforderungen nachgewiesen wird.

Die Zusammenhänge sind in Bild 1 dargestellt. Sie machen deutlich, dass vor der Prozessvalidierung sichergestellt werden muss, dass die Eignung von Anlagen und Überwachungsequipment über Qualifizierungstätigkeiten nachgewiesen ist, damit sichere Schlüsse über das Verhalten im Herstellprozess gezogen werden können.

### Inhalt

1	Begriffsdefinition.....	1
2	Regulatorische Anforderungen .....	3
2.1	Arzneimittel.....	3
2.2	Medizinprodukte.....	3
2.3	Anforderungen aus der MDR / IVDR .....	3
2.4	Anforderungen aus der ISO 13485 .....	4
2.5	aus den FDA Quality System Regulations .....	4
3	Prozesssicht.....	4
4	Risikobasierter Ansatz .....	4
5	Typenqualifizierung .....	5
6	Unsere Dienstleistungen .....	6
7	Autoren & Feedback.....	6

**Stichworte:** Aide-Mémoire 07121105, EU-GMP, Anhang 11, Annex 11, Computergestützte Systeme, Anhang 15, Annex 15, Qualifizierung, Verifizierung, Validierung, Designqualifizierung DQ, Werksabnahmeprüfung, Factory Acceptance Test, FAT, Site Acceptance Test, SAT, Installationsqualifizierung Installation Qualification, IQ, Funktionsqualifizierung Operational Qualification, OQ, Leistungsqualifizierung, Performance Qualification, PQ, ICH Q9, Quality Risk Management, Risikobasierter Ansatz, PIC/S PI 006-3, ISPE, Lebenszyklus, Life Cycle, Periodische Requalifizierung

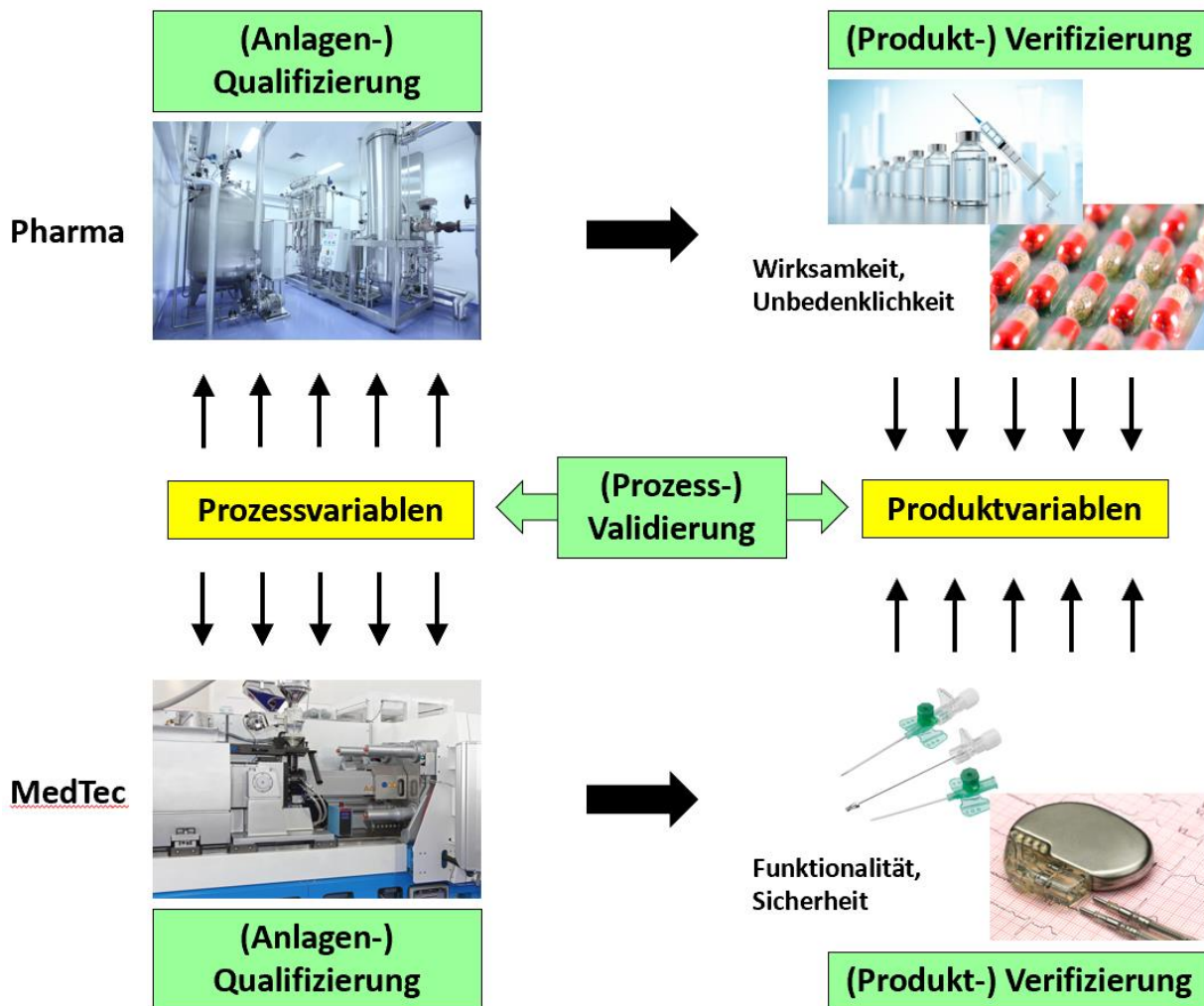


Bild 1: Zusammenhänge zwischen Qualifizierung, Verifizierung und Validierung

Wesentliche Quellen für derzeit immer noch<sup>1</sup> auftretende Verwirrungen im Begriffsgebrauch sind:

- Validierung hat sich als Oberbegriff für das alles etabliert, was getan wird, um nachzuweisen, dass Anlagen, Messgeräte, Computersysteme, Räume und Prozesse geeignet sind, Arzneimittel oder Medizinprodukte unter beherrschten Bedingungen herzustellen. Die Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten werden dementsprechend in einem Validierungs-Masterplan zusammengefasst.
- Historisch gesehen betrachten Pharmaunternehmen eine Herstellung als validiert, wenn sie die Abfolge von Design-Qualifizierung bis zur Wirksamkeitsqualifizierung des Herstellprozesses (Performance-Qualification, PQ) über 3 Produktionschargen durchlaufen haben. Dieses Verständnis nähert sich nun demjenigen der statistischen

Prozessregelung (SPC) und -überwachung an, seit die FDA in 2011 in ihrem Dokument „Process Validation: General Principles and Practices“ die 3 Stadien „Process Design“, „Process Qualification“ und „Continued Process Verification“ empfiehlt und fordert.

- Im Zuge der Kombination von Medizinprodukten und Pharmazeutika stoßen die zum Teil unterschiedlichen Verständnisswelten der Pharma- und Medizinprodukteindustrie aufeinander.
- Gleiches gilt für biotechnische und / oder gentechnisch veränderte therapeutische Produkte.

Da derzeit jedoch in der praktischen Anwendung eher davon ausgegangen werden kann, dass das Verständnis der Begriffe unterschiedlich ist, empfehlen wir insbesondere zu Beginn von Inspektionen, Audits o.ä.

<sup>1</sup> Diese Thematik ist im Pharmabereich seit Jahrzehnten bekannt, siehe z.B. „Qualifizierung und Validierung nach

Annex 15 des EG-GMP-Leitfadens, Allgemeine Anmerkungen aus Inspektorensicht“, Dr. Michael Hiob, in Pharma Technologie Journal „GMP-/FDA-gerechte Validierung“, Editio Cantor Verlag 2002

das Verständnis dieser grundsätzlichen Begriffe zwischen den Parteien abzustimmen, um möglichen Missverständnissen vorzubeugen.

Dies gilt auch für die Konzeption, Planung und Durchführung von Qualifizierungs- und Validierungsprojekten, in die mehrere Parteien involviert sind.

## 2 Regulatorische Anforderungen

Eine vereinheitlichte Sichtweise zu den Eignungsnachweisen „Qualifizierung“, „Verifizierung“ und „Validierung“ deckt sich mit den Anforderungen der pharmazeutischen und medizintechnischen Regularien. Sie empfiehlt sich auch deshalb, da zunehmend Kombinationsprodukte aus pharmazeutischen Wirkmechanismen und medizintechnischen Funktionalitäten auf den Markt kommen. Nachfolgend einige Auszüge aus den Regularien zu der Thematik:

### 2.1 Arzneimittel

Zur Herstellung von Arzneimitteln gibt uns der EU-GMP: Leitfaden der guten Herstellungspraxis Teil I, 5.22, 5.23 klare Vorgaben:

*„Validierungsstudien sollten die Gute Herstellungspraxis stärken und nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sollten protokolliert werden. 5.22 Wenn eine neue Herstellungsvorschrift oder Verarbeitungsmethode eingeführt wird, sollte deren Eignung für den Routinebetrieb nachgewiesen werden. Es sollte gezeigt werden, dass der definierte Prozess bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung zu einem Produkt führt, das gleichbleibend die erforderliche Qualität aufweist.“*

Eine Ergänzung findet sich in FDA: Process Validation: General Principles and Practices, 2011, (ungeprüfte deutsche Übersetzung)

*„Ein erfolgreiches Validierungsprogramm hängt von Informationen und Kenntnissen aus der Produkt- und Prozessentwicklung ab. Dieses Wissen und Verständnis ist die Grundlage für die Festlegung eines Ansatzes, um einen Herstellungsprozesses dergestalt zu regeln, dass er zu Produkten mit den gewünschten Qualitätseigenschaften führt. Hersteller sollten: -die Quellen von Variationen verstehen -das Vorhandensein und den Umfang der Variationen erkennen -die Auswirkungen der Variationen auf den Prozess und letztendlich auf die Produkteigenschaften verstehen -die Variationen in einem Ausmaß überwachen, welches dem Risiko entspricht, das sie für den Prozess und das Produkt darstellen.“*

### 2.2 Medizinprodukte

Hersteller von (In-vitro Diagnostik) Medizinprodukten finden die Anforderungen in den folgenden Vorgaben:

- Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte, Medical Device Regulation (MDR)
- Verordnung (EU) 2017/746 über in-vitro Diagnostika, In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)
- ISO 13485:2016-03 Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke
- FDA Quality System Regulations

### 2.3 Anforderungen aus der MDR / IVDR

Die wesentlichen Anforderungen der MDR (und analog der IVDR) lassen sich direkt aus dem Artikel 10 „Allgemeine Pflichten der Hersteller“ ermitteln:

*„(9) Die Hersteller sorgen dafür, dass sie über Verfahren verfügen, die gewährleisten, dass die Anforderungen dieser Verordnung auch bei serienmäßiger Herstellung jederzeit eingehalten werden. Änderungen an der Auslegung des Produkts oder an seinen Merkmalen sowie Änderungen der harmonisierten Normen oder der Gemeinsame Spezifikationen (nach Artikel 9 der MDR), auf die bei Erklärung der Konformität eines Produkts verwiesen wird, werden zeitgerecht angemessen berücksichtigt.“*

*Die Hersteller von Produkten, bei denen es sich nicht um Prüfprodukte handelt, müssen ein Qualitätsmanagementsystem einrichten, dokumentieren, anwenden, aufrechterhalten, ständig aktualisieren und kontinuierlich verbessern, dass die Einhaltung dieser Verordnung auf die wirksamste Weise sowie einer der Risikoklasse und der Art des Produkts angemessenen Weise gewährleistet. (...)*

*Das Qualitätsmanagementsystem umfasst mindestens folgende Aspekte: (...)*

*g) die Produktrealisierung einschließlich Planung, Auslegung, Entwicklung, **Herstellung** und Bereitstellung von Dienstleistungen;“*

Die Anforderungen werden im MDR Anhang I „Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen“ und MDR Anhang II „Technische Dokumentation“ Abschnitt 3 „Informationen zur Auslegung und Herstellung“ konkretisiert:

*„b) vollständige Informationen und Spezifikationen einschließlich der **Herstellungsprozesse und ihrer Validierung**, der verwendeten Hilfsstoffe, der laufenden Überwachung und der Prüfung des Endprodukts. Die*

*Daten sind vollständig in die technische Dokumentation aufzunehmen;*

*c) Angabe aller Stellen, einschließlich Lieferanten und Unterauftragnehmer, bei denen Auslegungs- und Herstellungstätigkeiten durchgeführt werden.“*

Die MDR und analog die IVDR unterstreichen die Anforderungen an das **Qualitätsmanagement und die Qualitätssicherung im Rahmen der serienmäßigen Herstellung** und schließen die Lieferanten und Unterauftragnehmer mit ein. Diese Anforderungen werden in Artikel 8 „Anwendung harmonisierter Normen“ und Artikel 9 „Gemeinsame Spezifikationen“ erweitert.

#### 2.4 Anforderungen aus der ISO 13485

Hier finden wir Vorgaben direkt in der EN ISO 13485:2016, Kap. 7.5.6: *„Die Organisation muss sämtliche Prozesse der Produktion und Dienstleistungserbringung validieren, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Überwachung oder Messung verifiziert werden kann...“*

#### 2.5 aus den FDA Quality System Regulations

Von Seiten der FDA finden wir im 21 CFR 820.75 (a) (b) die folgende Vorgabe: *„Wenn die Ergebnisse eines Prozesses durch nachfolgende Inspektion und Prüfung nicht vollständig verifiziert werden können, muss der Prozess mit einem hohen Grad an Gewissheit validiert und entsprechend festgelegter Verfahren genehmigt werden. (...) Jeder Hersteller muss Verfahren zur Überwachung und Kontrolle von Prozessparametern für validierte Prozesse erstellen, um sicherzustellen, dass die spezifischen Anforderungen kontinuierlich erfüllt werden.“*

### 3 Prozesssicht

Die in Bild 1 skizzierte Prozesssicht wird, wie unter anderem oben genannte Zitate aus den Regularien belegen, sowohl in den pharmazeutischen als auch in den medizintechnisch relevanten Regularien dargestellt und beschrieben. Es werden Herstellprozesse betrachtet, welche durch Kenntnis der Prozessvariablen und der Fehlerquellen beherrscht werden sollen, damit der geforderte Prozessoutput – durch die Produktvariablen als Qualitätsmerkmale beschrieben – sicher und reproduzierbar hergestellt wird.

Eine Prozessvalidierung ist vor allen Dingen dann erforderlich, wenn die wesentlichen Qualitätsmerkmale nicht zu 100% oder anhand von statistisch basierten Testplänen geprüft werden.

Typische Beispiele sind:

- Güte von Lötverbindungen in Herzschrittmachern
- Sterilität von Implantaten
- Gleiteigenschaften von Spritzenstopfen in Spritzenkörpern
- Güte der Heparinbeschichtung in Oxygenatoren
- Partikelreinheit von Insulinpräparaten
- Mischungsgüte für Tablettenherstellung
- Wassergehalt von Lyophilisaten

### 4 Risikobasierter Ansatz

Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sind oftmals mit erheblichen Aufwendungen verbunden.

Diese nehmen im Umfang noch zu, wenn man bei der Qualifizierung bzw. Validierung nicht nur die aus regulatorischer Sicht relevanten Kriterien (GMP-Relevanz) im Auge behält, sondern die Aktivitäten auf Punkte ohne GMP-Relevanz, wie z.B. Leistungsmerkmale und Zuverlässigkeit aus wirtschaftlicher Sicht, ausweitet. Beispiele hierfür sind:

- Umfangreiche Prüfungen zu Pneumatik und elektrischen Anschlüssen (I/O-Prüfungen) im Rahmen der Installationsqualifizierung (IQ), obwohl deren Funktionalität im Rahmen des FAT/SAT (Factory Acceptance Test/ Site Acceptance Test) schon nachgewiesen wurde und die Anlagen als weitgehend abgeschlossene Einheiten zum Aufstellungsort transportiert wurden.
- Umfangreiche Prüfungen von Fehlermeldungen im Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ), obwohl nur ein kleiner Teil von ihnen GMP-Relevanz besitzt.
- Prüfung aller Funktionen zur Anlagenbedienung über die Bedieneinheit (HMI) im Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ)
- Prüfung von Fehlfunktionen, obwohl klar ist, dass Fehlteile aufgrund nachgeschalteter Inspektionseinheiten, wie zum Beispiel Kamera-stationen, sicher detektiert und ausgeschleust werden.

Zwar fordern auch die Regularien, dass „Entscheidungen zum Umfang und zur Tiefe der Qualifizierung und Validierung auf der Grundlage einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung der Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel und Prozesse

getroffen werden“<sup>2</sup>, die entsprechenden Ansätze umfassen jedoch oft die bereits genannte Leistungsaspekte von Produktionsanlagen und leiten daraus Qualifizierungsmaßnahmen ab, welche ohne GMP-Relevanz sind.

Wird ein risikobasierter Ansatz richtig eingesetzt, bietet er die Möglichkeit, die Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten auf das Notwendige zu begrenzen, um Patientenschaden abzuwenden. Es wird sich dabei auf GMP-relevante Aspekte konzentriert.

Das sind diejenigen Faktoren, die auf die Produktqualität, siehe Bild 1, Einfluss nehmen und dazu führen können, dass in pharmazeutischer Hinsicht Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Medikamentes und in medizintechnischer Hinsicht Funktionalität und Sicherheit eines Medizinproduktes zu keiner Zeit gefährdet sind.

Ein risikobasierter Ansatz sollte dabei immer die Faktoren „Bedeutung des aus einem aufgetretenen Fehler entstehenden Schadens“ und „Auftrittswahrscheinlichkeit“ berücksichtigen. Eine hohe Schadensbedeutung stellt an sich noch kein Risiko dar, denn wenn das Auftreten des entsprechenden Fehlers durch geeignete Maßnahmen verhindert wird, ist das damit verbundene Risiko mitigiert.

Es ist dann lediglich nachzuweisen, dass die getroffene Maßnahme vorhanden und wirksam ist.

Typisch sind in diesem Zusammenhang Maßnahmen zum Anlagen- und Prozessdesign oder automatisierte Kamerakontrollen zur Detektion entsprechender Qualitätsattribute.

Über die Risikoanalyse wird also die Qualifizierungstiefe bestimmt. Dabei hat sich eine dreistufige Vorgehensweise in der Praxis als effizient erwiesen:

- 1.) Analyse der Prozessparameter und der Einflussgrößen an der Produktionsanlage zu der Frage, in welchem Ausmaß diese die Qualität des herzustellenden Produkts beeinflussen.
- 2.) Analyse der möglichen Schäden, welche von ungünstigen Einflussfaktoren oder von Prozessparametern, welche außerhalb der Toleranzen liegen, herrühren und der zugehörigen Auftretenswahrscheinlichkeit.
- 3.) Festlegung der zugehörigen Präventions- und Entdeckungsmaßnahmen zur Beherrschung der Risiken.

Die Qualifizierungstiefe leitet sich dann aus den getroffenen Präventions- und Entdeckungsmaßnahmen ab. Typische Beispiele sind:

- Vorhandensein einer Designmaßnahme zur Verhinderung von Verwechslungen im Anschluss.
- Prüfprozesseignung eines Kamerasystems.
- Fehlerverschleppung für Fehlerfaktoren mit GMP-Relevanz.
- Vorhandensein von Prozessbeschreibungen (SOPs) mit Wirksamkeitsnachweis für Trainingsmaßnahmen
- Aufnahme eines spezifischen Wartungspunktes in einen Wartungsplan
- Wirksamkeit von Reinigungsmaßnahmen

Die Beispiele zeigen, dass Maßnahmen sowohl technischer (Anlagendesign, automatisierte Kameraprüfung) als auch organisatorischer Natur (SOP, Wartung) sein können. Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Maßnahmen spielt dies im Risikomanagement eine bedeutende Rolle. So werden technische Maßnahmen in der Regel als wirksamer bewertet als organisatorische Maßnahmen, in denen Handlungen manuell durchgeführt werden und dementsprechend fehleranfällig sein können.

## 5 Typenqualifizierung

Typenqualifizierungen sind ein pragmatischer Ansatz, um Ausrüstungen mit einem relativ geringen Aufwand zu qualifizieren, ohne dabei das Risiko für den Patienten zu erhöhen. Hierbei werden baugleiche Ausrüstungen nach der umfangreichen Qualifizierung des ersten Typen einem reduzierten Qualifizierungsprogramm unterzogen. Bei Baugleichheit kann davon ausgegangen werden, dass etliche Funktionalitäten identisch sind und dementsprechend nicht noch einmal qualifiziert werden müssen. Auch hier wird die Qualifizierungstiefe auf der Grundlage einer Risikoanalyse festgelegt, welche auch nach eventuellen Änderungen an dem Typen fragt und diese hinsichtlich GMP-Relevanz bewertet.

Beispiele für erfolgreiche Typenqualifizierungen sind:

- Waschmaschinen
- Ansatzbehälter
- Kühlschränke
- Kamerasysteme
- Waagen

<sup>2</sup> EU-GMP: Leitfaden der guten Herstellungspraxis Teil I, „Allgemeine Hinweise“

## 6 Unsere Dienstleistungen

Grünewald bietet zur Qualifizierung und Validierung in Pharma und Medizintechnik folgende Dienstleistungen an:

- Potentialanalyse Qualifizierung / Validierung: Analyse des vorhandenen Systems mit dem Ziel, Effizienzpotentiale zu identifizieren und zu benennen. Ergebnis ist ein Projektplan mit einer Abschätzung der Effizienzpotentiale hinsichtlich Zeit- und Materialersparnis. Die spezifischen Anforderungen des Kunden werden dabei berücksichtigt.
- Gapanalyse Qualifizierung / Validierung: Identifikation von Inkonformitäten vorhandener Validierungssysteme und von Qualifizierungen bzw. Validierungen. Ergebnis ist ein Projektplan, um die identifizierten Gaps schnell und sicher zu schließen.
- Leitung und Durchführung von Qualifizierungs- / Validierungsprojekten: Qualifizierung und Validierung von Produktionslinien, Herstellbereichen zum Festpreis auf der Grundlage einer Bestandsaufnahme, bei der der Umfang des Validierungsprojektes mit dem Kunden abgestimmt wird.
- Risikoanalysen: Moderation von Risikoanalysen (Design, Prozess) nach der FMEA-Methode zur Festlegung der Qualifizierungstiefe
- Statistiktraining (Grundlagen → DOE): Ein wesentlicher Bestandteil effizienter Prozessvalidierungen ist die Kenntnis und Anwendung statistischer Gesetzmäßigkeiten. Wir trainieren Ihre Teams sowohl in den Grundlagen als auch in der Anwendung höherer Methoden wie z.B. DoE – Design of Experiments / statistische Prüfplanung.
- DMAIC: Bei der Fehlersuche und der Optimierung von Herstellprozessen haben sich die Methoden des DMAIC-Zyklus bewährt. Wir bieten Ihnen eine entsprechende externe Begleitung, sodass Sie sich insbesondere in zeitkritischen Projekten auf die fachspezifischen Themen fokussieren können und zielführend durch passende Methodenauswahl durch die Phasen des DMAIC-Zyklus geführt werden.

## 7 Autoren & Feedback

Dipl.-Ing. Martin Zierau ist Senior Compliance Spezialist / Berater bei der Grünewald GmbH. Wir freuen uns über Ihr Feedback an [Bernd.Schleimer@gruene-wald-gmbh.de](mailto:Bernd.Schleimer@gruene-wald-gmbh.de).