

Wie ist der Aufwand bei der Qualifizierung / Validierung auf ein noch zu rechtfertigendes Maß zu reduzieren?

Peter Bappert, gempex GmbH, Mannheim

1. Einführung

Um eine GMP gerechte Herstellung von Arzneimitteln und den zugehörigen Einsatzstoffen sicherzustellen, ist die Validierung der zugehörigen Verfahren und die Qualifizierung der Ausrüstung, Gebäude und Räumlichkeiten unumgänglich. Validierung ist eine zentrale Forderung verschiedener Gesetze (z.B. AMG), Verordnungen (z.B. PharmBetrV) und Richtlinien (z.B. WHO, FDA, PIC).

Es geht dabei immer um „die dokumentierte Beweisführung, die mit einem hohen Maß belegt, daß ein bestimmter Prozess reproduzierbar ein Produkt liefert, das den vorgegebenen Eigenschaften und Qualitätsanforderungen entspricht“. Diese Definition der FDA aus dem Jahre 1987 kann auch so zusammengefaßt werden:

→ Beweisen, dass Etwas so ist, wie es sein soll

Der Zeit- und Personalaufwand und die damit verbundenen Kosten für die Validierung können erheblich sein. Zahlreiche Faktoren beeinflussen dies mehr oder weniger stark positiv oder negativ. Viele Personen, wenn nicht sogar alle, die sich schon mit dem Thema Validierung befasst haben, sind sicherlich einmal an dem Punkt angelangt, sich zu fragen:

- Wieviel Formalismus muß sein?
- Geht es nicht pragmatischer?
- Muß ich soviel Papier erzeugen?
- Kann ich bestimmte Anforderungen überhaupt erfüllen?
- Ist dieser Aufwand noch zu rechtfertigen?

Eine Antwort könnte man sicherlich dahingehend formulieren:

Soviel als nötig – so wenig als möglich

2. Grundsätzliche Anforderungen

Nicht nur die regulatorischen Vorgaben begründen die Tatsache eine Validierung durchzuführen, nach dem Motto: „Ich validiere, weil ich es muß!“ Validierung bringt auch Vorteile, so kann damit die Produktqualität oder auch die Anlagenverfügbarkeit erhöht werden. Zudem erhöht es den Verbraucherschutz, der nicht nur im Sinne der Guten Herstellungspraxis, sondern auch in Bezug auf die Eigenverantwortlichkeit immer ein zentrales Thema sein muß.

2.1 Regulatorische Anforderungen

Ein Auszug aus § 5 der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) stellt ein Beispiel für die Verbindlichkeit der Forderung nach validierten Verfahren dar:

- ➔ „Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren“

Der Begriff Validierung selbst wird nach dem EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis folgendermaßen definiert:

- ➔ „Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen einer Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen“.

Zahlreiche weitere GMP-Richtlinien bestätigen die beiden oben aufgeführten Zitate in ähnlicher Form. In der Folge haben sich die längst etablierten Begriffe entwickelt, die zur dokumentierten Beweisführung eingesetzt werden.

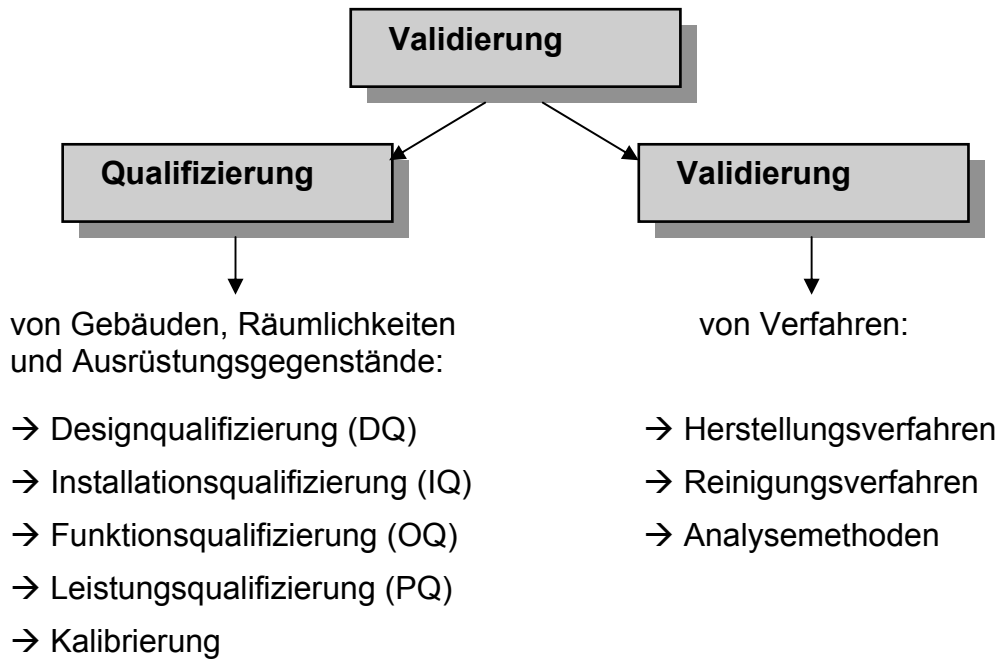


Abb. 1 Grundbegriffe zur Validierung

3. Wer und was bestimmt den Aufwand?

Konkrete Vorgaben zum Prüfumfang im Rahmen von Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sind in Regelwerken und Richtlinien selten zu finden. Dies läßt den Schluß zu, dass die Auswahl der einzelnen Validierungsaktivitäten und die Festlegung der Bearbeitungstiefen frei ist. Dies trifft in gewissem Maße sicherlich zu. Aber hierzu sollten unbedingt verschiedene Punkte berücksichtigt werden.

3.1 Regulatorische Vorgaben

Von behördlicher Seite sind immer wieder für die Verfahrensstufen, für die GMP Anwendung findet, folgende Forderungen zu beachten:

- Qualifiziere die „prozesskritischen“ Ausrüstungsgegenstände und Räumlichkeiten
- Kalibriere die „qualitätskritischen“ Messeinrichtungen
- Validiere die „qualitätskritischen“ Verfahren

Qualitätskritische Größen identifizieren

Wer legt nun fest, was „prozesskritisch“ oder „qualitätskritisch“ ist?

Diese Problematik verdeutlicht ein weiteres Zitat aus der PIC-Richtlinie für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (PIC-Dokument PH 2/87, Kap. 3.3):

- „*Sofern erforderlich*, sollte der Nachweis erbracht sein, dass die zur Herstellung und Prüfung verwendete Ausrüstung für die auszuführenden Arbeitsgänge geeignet ist.“

Hier wird beschrieben, dass Ausrüstungsgegenstände qualifiziert werden müssen, jedoch nur wenn es erforderlich ist. Ein wichtiges Fazit kann man hieraus ziehen. Die Organisation einer Validierung ist von sehr wichtiger Bedeutung. Nur bei einer geplanten und systematischen Validierung können die erforderlichen Aktivitäten identifiziert werden und somit die „qualitäts- und prozesskritischen“ Komponenten festgelegt werden.

3.2 Validierungsorganisation

Die Hinweise zur Organisation eines Validierungsprojektes oder einer Validierungsmaßnahme sind an dieser Stelle bewußt nicht an den formalistischen Vorgaben aus diversen Richtlinien orientiert, wie z.B. Validierungskonzept, Validierungs-SOP`s, Validierungsmasterplan. Diese Aktionen und die damit verbundenen Dokumente sind wichtig und müssen in aller Regel vorhanden sein und damit auch erstellt werden, aber sie bestimmen nicht direkt den Aufwand für die einzelnen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten. Hierfür sind andere Dokumente von wichtigerer Bedeutung.

Validierung organisieren

3.3 Lastenheft

Eine zentrale Funktion kann hierbei das Lastenheft einnehmen. Aus dem Entwurf der VDI-Richtlinie 2519 geht für den Begriff Lastenheft folgende Definition hervor:

- „Im Lastenheft sind die Anforderungen aus Anwendersicht einschließlich aller Randbedingungen zu beschreiben. Diese sollten quantifizierbar und prüfbar sein. Im Lastenheft wird definiert WAS und WOFÜR zu lösen ist.“

Diese Definition ist eindeutig für technische Anforderungen gedacht. Der GMP Gedanke ist hierbei nicht berücksichtigt. Führt man in einem Lastenheft jedoch alle Anforderungen zusammen, sowohl aus technischer als auch aus GMP Sicht, ist es möglich, den zentralen Anforderungskatalog im Hinblick auf spätere Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten festzulegen und zu definieren. Der Aufwand für ein vollständiges, alle Aspekte abdeckendes, GMP-gerechtes Lastenheft ist allerdings nicht unerheblich, es erfordert die Mitarbeit aller in einem Validierungsteam befindlichen Beteiligten.

GMP-gerechtes Lastenheft

Mögliche Inhalte eines GMP-gerechten Lastenheftes gehen aus der nachfolgenden Gliederung hervor.

- Projekt-/Verfahrens-/Anlagenbeschreibung
- GMP – Anforderungen/Einstufung
- Material- und Personalfluß
- Gebäude und Räumlichkeiten
- Klassifizierung nach Reinheitszonen
 - Ausführung der Reinheitszonen
- Prozeß-Anlage
 - Klassifizierung nach Reinigbarkeit
 - Ausführung der jeweiligen Bereiche
- Produktabfüllung
- Automatisierung/Computersysteme
- Hilfs- und Nebeneinrichtungen
 - Wasserversorgung
 - Lüftungstechnische Einrichtungen
- Qualitätsrelevante Meßeinrichtungen
- Qualitätsrelevante Probenahmestellen
- Dokumentation

Abb. 2: Gliederung Lastenheft – Beispiel Wirkstoffanlage

3.4 Risikoanalyse

Eine dokumentierte Risikoanalyse im Sinne von GMP dient der Identifizierung und Diskussion kritischer Faktoren, welche die Produktqualität negativ beeinflussen können. Maßnahmen zur Begrenzung potentieller Risiken werden auf dieser Basis festgelegt. Darüber hinaus erhöht die Risikoanalyse das Prozessverständnis und liefert schriftliche Begründungen für maßgebliche Entscheidungen und Festlegungen sowohl für die Anlagenplanung als auch für die Prozeßführung.

Grundsätzlich ist eine Risikoanalyse nicht formgebunden. Sie kann sehr gut im Rahmen einer Prozess- oder Anlagendurchsprache erfolgen, sie muß jedoch dokumentiert werden. Eine systematische und auch formale Vorgehensweise sowie die Dokumentation der Ergebnisse erleichtert jedoch die Umsetzung der Maßnahmen in die jeweiligen Qualifizierungsaktivitäten. Damit bietet die Risikoanalyse die Möglichkeit, den Aufwand der Validierung auf das wirklich notwendige Maß zu beschränken.

Eine Risikoanalyse für eine chemische Wirkstoffanlage könnte folgende Fragestellungen beinhalten:

- Einteilung der Gesamtanlage in Teilschritte
- Für jeden Verfahrensschritt jeweils
 - Ziel des Verfahrensschritts
 - Kurzbeschreibung der Vorgänge
 - Hauptanlagenteile
 - Wichtige Verfahrensgrößen
 - Bereits bekannte Risiken
- Diskussion der Verfahrensschritte
 - Was besitzt negative Einflüsse auf die Produktqualität?
 - Wie begegnet man kritischen Einflüssen?
 - Welches sind die kritischen Produktspezifikationen (Mikrobiologie)?
 - Welche Prozessschritte müssen validiert werden?
 - Welche Prozessparameter sind wichtig und müssen aufgezeichnet werden?
 - Welche Abweichungen sind zulässig?
 - Welche Messeinrichtungen sind qualitätsrelevant und müssen kalibriert werden?
 - Wo sind Inprozesskontrollen erforderlich (entscheidungsrelevante Prüf- und Probenahmestellen)?
 - Welche Abweichungen führen zu welchen Zuständen?
 - Welche prozessspezifischen Leistungsanforderungen werden an die einzelnen Anlagenkomponenten gestellt?
- Zusammenfassung der Massnahmen

GMP-gerechte Risikoanalyse

4. Wie kann der Aufwand gering gehalten werden?

Auf Basis der beiden zuvor genannten Dokumente Lastenheft und Risikoanalyse und den damit verbundenen Abläufen sollten alle wesentlichen, also die qualitäts- und prozesskritischen Anforderungen identifiziert und definiert sein.

4.1 Projektpläne

Die identifizierten und definierten qualitätskritischen Anforderungen ermöglichen es, den gesamten Qualifizierungs- und Validierungsaufwand in sinnvolle, kleinere Teilpakete einzuteilen. Diese Teilpakete werden in Projektplänen aufgelistet. Die Möglichkeiten eine solche Einteilung vorzunehmen sind vielfältig und hängen sehr stark vom jeweiligen Validierungsobjekt ab. Der Aufwand kann dabei in viele Richtungen stark reduziert werden. Möglichkeiten zur Einteilung könnten sein:

- Einteilung nach Tätigkeit (z.B. IQ, OQ, PQ,...)
- Prozessschritten (z.B. Prozessanlagen, Lagertanks, Hilfssysteme)
- Technischen Einheiten (z.B. R&I-Schemata)
- Validierung ganzer Verfahrensschritte

Einteilung in sinnvolle Qualifizierungspakete

4.2 Qualifizierung

Der Aufwand für Qualifizierungsaktivitäten hängt sehr stark von der Methodik ab. Es ist möglich eine sehr formalistische, starre Vorgehensweise einzuschlagen oder aber einen pragmatischen, anforderungsgerechten Weg zu gehen. Beide Seiten haben sicherlich je nach Anwendung Vor- und Nachteile.

Bei der Entscheidungsfindung für die Methodik kann die Beantwortung folgender Fragen helfen:

- Wieviel Formalismus ist nötig?
- Erhalte ich so die gewünschten Informationen?
- Können bestimmte Prüfungen überhaupt zum gewünschten Ergebnis führen?
- Was gibt es schon?
- Was kann ich unabhängig von GMP nutzen?

formalistische oder pragmatische Methodik?

Im Rahmen der Qualifizierung von Anlagen zur Herstellung von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen bringt der pragmatische, anforderungsgerechte Weg einige Vorteile und kann den Aufwand für die Qualifizierung stark reduzieren.

Im Rahmen einer Qualifizierung ist es möglich, zahlreiche technische Ausführungsdokumente als Prüfdokumente zu nutzen, die primär nichts mit GMP oder Qualifizierung zu tun haben. Diese Dokumente sind vielmehr Stand der Technik und gehören zu einer Standarddokumentation von chemischen Anlagen.

Für eine Installationsqualifizierung muß der dokumentierte Nachweis erbracht werden, dass kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen geliefert und installiert werden. Hierzu müssen konsequenterweise verschiedene Punkte geprüft und dokumentiert werden. Ein pragmatischer Weg mit einem Minimum an Formalismus und gleichzeitigen Nutzen von technischen Standarddokumenten könnte wie folgt aussehen:

IQ-Prüfplan Nr.:

Anlagenteil:

Durchzuführende Prüfungen		erfüllt
<input type="checkbox"/> Prüfung auf Vollständigkeit der technischen Dokumentation	<input type="checkbox"/> nach Dokumentenliste <input type="checkbox"/> nach Vereinbarung	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf Übereinstimmung der Lieferung mit den festgelegten Anforderungen	<input type="checkbox"/> nach Lastenheft <input type="checkbox"/> nach RI-Schema <input type="checkbox"/> nach Vereinbarung	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf Vollständigkeit und Kennzeichnung aller Bauteile	<input type="checkbox"/> nach RI-Schema <input type="checkbox"/> nach Vereinbarung	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf ordnungsgemäße Installation von Einzelbauteilen und Ver- und Entsorgungsanschlüsse	<input type="checkbox"/> nach RI-Schema	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf Gesamtzustand	<input type="checkbox"/> visuell	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf gute Zugänglichkeit für Wartung und Reparatur	<input type="checkbox"/> visuell	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prüfung auf Ausschluß von Kreuzkontamination	<input type="checkbox"/> Plausibilität	<input type="checkbox"/>

Erläuterungen zum Prüfumfang auf Folgeseiten

Erstellt durch:

Freigabe durch:

Datum, Unterschrift Ersteller

Datum, Unterschrift Herstellungsleiter

Datum, Unterschrift
Qualitätskontrolleiter

Für die ordnungsgemäße Durchführung:

Geprüft:

Datum, Unterschrift Ersteller

Datum, Unterschrift Herstellungsleiter

Datum, Unterschrift
Qualitätskontrolleiter

Abb. 3: Musterbeispiel IQ-Prüfplan

Der dargestellte IQ-Prüfplan ermöglicht mit einem Minimum an Formalismus eine vollständige Vorgabe erforderlicher Prüfungen im Rahmen der IQ für einen Anlagenteil. Der dreispaltige Aufbau beschreibt auf einer Seite die Prüftätigkeit (linke Spalte), das zugehörige Prüfdokument (Mittelspalte) und die zusammenfassende Beurteilung (rechte Spalte). Die einzelnen Prüfungen müssen nur noch angekreuzt werden und können sinnvollerweise ergänzend auf ein bis zwei Folgeseiten näher beschrieben werden. Die einzelnen geprüften Informationen werden in den Prüfdokumenten, z.B. dem R&I-Schema, durch Abhaken bestätigt, und das gesamte Prüfdokument mit Datum und Unterschrift des Prüfers versehen. Abweichungen fortlaufend durchnummeriert und in Mängellisten zusammengefaßt. Die Abarbeitung dieser Mängel oder die Bewertung in einem Abweichungsbericht muß selbstverständlich Voraussetzung für die erfolgreiche Qualifizierung sein.

Nutzen von technischen Standarddokumenten

5. Zusammenfassung

Durch eingehende und systematische Planung von Validierungsaktivitäten, durch eine gute Organisation der Validierung ist den Mindestaufwand für die Validierung zumindest sehr nahe zu kommen. Ein Mindestaufwand ist in jedem Fall unumgänglich und diesem sollte man sich auf keinen Fall verschliessen, es geht bei der Validierung immerhin um den Verbraucherschutz und um die Sicherstellung einer gleichbleibenden, reproduzierbaren Produktqualität.

Die Identifikation qualitätskritischer Größen in Risikoanalysen, die Formulierung der Anforderungen in einem Lastenheft, die sinnvolle Einteilung der Validierungsaktivitäten, die Wahl der richtigen Methodik für die Qualifizierung, die Nutzung vorhandener, technischer Standarddokumente, Formalismus wo nötig, Pragmatismus wo möglich – dies alles sind Instrumente, um den Aufwand bei der Qualifizierung und Validierung auf ein noch zu rechtfertigendes Maß zu reduzieren.

6. Literatur

Neben den im Text aufgeführten Gesetzen, Verordnungen, Richtlinien und Normen finden sich u.a. auch in den folgenden Veröffentlichungen interessante Hinweise zu diesem Thema:

- R. Gengenbach, FDA - gerechte Qualifizierung von Anlagen in der Wirkstoffproduktion, Pharma Technologie Journal, Nr. 1/1996 – 17. Jahrgang
- K. Metzger, Qualifizierung und Validierung bei der Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe und Zubereitungen, Pharmind, Oktober 1999