Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Prozessvalidierung	
Querverweise	AiM 071211; AiM 071218	
erstellt	EFG 10	
fachlich geprüft	Bernd Bödecker	12.07.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.09.2017
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	07.09.2017
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM	20.09.2017
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT	13.09.2017
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort 4
2 Inspektion der Prozessvalidierung 5
2.1 Einführung 5
2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung 8
2.2.1 Übersicht 8
2.2.2 Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung 11
2.2.2.1 Minimaler Entwicklungsansatz 12
2.2.2.2 ‚Erweiterter' (QbD-) Entwicklungsansatz 13
2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung 14
2.3.1 Übersicht 14
2.3.2 Traditionelle Validierung 15
2.3.3 Kontinuierliche Prozessverifikation 15
2.3.4 Hybridansatz 16
2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 16
2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung 18
2.5.1 Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung 18
2.5.2 Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung 19
2.5.3 Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan 20
2.5.4 Anwendungsbereich der Prozessvalidierung 20
2.5.5 Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung 21
2.5.6 Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung 21
2.5.7 Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung 22
2.5.8 Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfanges 23
2.5.9 Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen 28
2.5.9.1 Anzahl der Validierungschargen, ‚Bracketing' 29
2.5.9.2 Chargengröße der Validierungschargen 30
2.5.9.3 Simulation der Routinebedingungen bei der Herstellung der Validierungschargen 30
2.5.9.4 Art und Umfang der zusätzlichen Prüfungen 31
2.5.9.5 Probenahmeplan 32
2.5.9.6 Festlegung von Akzeptanzkriterien 33
2.5.10 Durchführung von Prozessvalidierungen 33
2.5.11 Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung 33
2.5.12 Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen 34
2.5.13 Fortgesetzte Prozessverifikation (‚ongoing process verification') 35
2.5.14 Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers 36
2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle 37
2.6.1 ‚Design Space' 38
2.6.2 Prozessanalytische Technologie (PAT) 39
2.6.3 Statistische Prozesslenkung (SPC) 40
2.6.4 ‚Realtime Release Testing' (RTRT) 47
3 Formulare 47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: → *Lebenszyklus* von Prozessen 7
Abbildung 2: Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung 8
Abbildung 3: kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute 9
Abbildung 4: kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht) 10
Abbildung 5: → *‚Design Space‘* einer Sprühgranulation 38
Abbildung 6: Mittelwert-Regelkarte 41
Abbildung 7: Trend 46
Abbildung 8: Pattern 46
Abbildung 9: Run 46

1 Vorwort

Das vorliegende Aide-Mémoire beschreibt die Erwartungen, die mit Inkrafttreten der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden seitens der GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die → *Validierung* von pharmazeutischen Herstellprozessen gestellt werden sollten.

In dem Dokument wird ausgeführt, wie die allgemeinen Prinzipien der → *Validierung* und des → *Qualitätsrisikomanagements* auf die → *Prozessvalidierung* angewandt werden sollen. Diese Prinzipien sind in übergeordneten Aide-Mémoires beschrieben und sollen auch bei der → *Prozessvalidierung* beachtet werden:

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

Die in diesem Aide-Mémoire skizzierten Erwartungen zur → *Prozessvalidierung* gelten auch

- für die Herstellung von **klinischen Prüfpräparaten**, soweit sie nicht über die speziellen Regelungen für diese Präparategruppe hinausreichen. Für weitere Anforderungen für klinische Prüfpräparate wird auf das AiM 071209 verwiesen.
- für die **Wirkstoffherstellung**, soweit sie nicht über die Vorgaben des Teil II des EU GMP-Leitfadens hinausreichen.

Viele in diesem Aide-Mémoire verwendete Fachbegriffe sind in einem Glossar erläutert (071229_F01[1]). Die im Text verwendeten Begriffe, für die es im Glossar eine Erläuterung gibt, sind mit einem vorgestellten Pfeilzeichen (‚→') kenntlich gemacht.

Anmerkungen sind jederzeit erwünscht und sollten an die ZLG übersandt werden:

zlg@zlg.nrw.de

© Für die Inhalte dieses auf der ZLG-Website veröffentlichten Dokuments besteht Urheberschutz sowie Haftungsausschluss. Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.

Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben; in diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

[1] Die Inhalte des Formulars 071229_F01 werden zu einem späteren Zeitpunkt in das AiM 071211 übernommen. Mit Inkraftsetzung des AiMs 07121106 entfällt das Formular 071229_F01.

2 Inspektion der Prozessvalidierung

2.1 Einführung

Mit der Revision 2014 der Zulassungsrichtlinie der EMA zur → *Prozessvalidierung*[2] und der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden[3] wurde die → *Prozessvalidierung* in der EU auf eine neue regulatorische Grundlage gestellt.

Der grundsätzliche Zweck der → *Validierung* von Herstellprozessen - die dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt – ist dabei unverändert geblieben.

Für die weitere Betrachtung in einer GMP-Inspektion ist es zweckmäßig, sich bewusst zu machen, warum diese Beweisführung erforderlich ist:

- Im Wesentlichen ist sie darin begründet, dass einerseits jeder (!) Herstellungsprozess und damit auch die Qualität der durch ihn erzeugten Arzneimittel gewissen unvermeidlichen Schwankungen unterliegt.
- Andererseits ist es weiterhin meist nicht möglich und vielfach auch nicht erforderlich, im Rahmen der Qualitätskontrolle jede einzelne hergestellte Dosis zerstörungsfrei auf alle ihre Qualitätsmerkmale hin zu überprüfen, ob die gemäß Produktspezifikation zulässigen Toleranzen eingehalten werden.
- Mit der → *Prozessvalidierung* wird der Nachweis erbracht, dass die im Zuge einer Chargenherstellung durchgeführten - in der Regel stichprobenartigen - Kontrollen[4] Gewissheit darüber geben, dass die → *Prozessleistung* und die erzeugte Produktqualität durchweg akzeptabel sind und ein ‚Zustand der Beherrschung' (→ *‚state of control'*) des Prozesses erreichbar ist.
- Es ist im Rahmen der → *Prozessvalidierung* zu zeigen, dass alle als kritisch angesehenen Qualitätsattribute des Arzneimittels und alle kritischen Parameter des Herstellprozesses beständig eingehalten werden.[5]

Die neuen Zulassungs- und GMP-Anforderungen an die → *Prozessvalidierung* bringen im Wesentlichen folgende **Änderungen** mit sich:

1. Es wird der Erfahrung Rechnung getragen, dass die Validierbarkeit eines Herstellprozesses wesentlich durch die Güte des sogenannten → *Prozessdesigns* und der den Routineprozess begleitenden → *Kontrollstrategie* bestimmt wird.

   Sowohl in den einschlägigen Zulassungsrichtlinien als auch im EU GMP Anhang 15 wird festgehalten, dass die → *Prozessvalidierung* bereits mit der [selbst nicht den GMP-Regularien unterliegenden] **Entwicklung** des Arzneimittels und des Verfahrens zu seiner Herstellung und Prüfung beginnt.

   (weitere Details siehe Abschnitt 2.2)

---

2 EMA ‚Guideline on process validation for finished products – Information and data to be provided in regulatory submissions'; EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 27 February 2014

3 hier insbesondere die Grundsätze der Validierung und der Abschnitt 5: → *Prozessvalidierung*

4 nicht nur Freigabeuntersuchung des Fertigproduktes, sondern auch Wareneingangsprüfung von Ausgangsmaterialien, Inprozess- und Umgebungskontrollen usw.

5 EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.7

2. → *Prozessvalidierung* wird auch sonst nicht mehr als einmaliger Vorgang vor Aufnahme eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses, sondern als fortwährende Aufgabe verstanden, die während des gesamten → *Lebenszyklus* des Prozesses wahrzunehmen ist.

   Entsprechend ist anstelle der periodischen Revalidierung[6] des Prozesses eine sog. ‚fortgesetzte Prozessverifikation' *(→ ‚ongoing process verification'*, OPV) getreten.

   Das Ziel der OPV - der Nachweis, dass sich der Herstellungsprozess über den gesamten → *Lebenszyklus* im Zustand der Beherrschung (→ *‚State of control'*) befindet[7] - bedingt, dass statistische Werkzeuge zur Untermauerung von Schlussfolgerungen zur Prozess- und Qualitätsfähigkeit des Herstellverfahrens genutzt werden sollten, wo dies angebracht ist.[8]

   (weitere Details zur OPV siehe Abschnitt 2.5.13)

Mit den Neuerungen nach 1. und 2. wird das sog. → *Lebenszyklus*modell der → *Validierung* auch auf die → *Prozessvalidierung* ausgedehnt.

Anders als in den USA[9] wird in der EU keine scharfe Abgrenzung der Phasen einer → *Validierung* (etwa: Phase I = Entwicklung des → *Prozessdesigns*; Phase II = initiale → *Prozessvalidierung*; Phase III = fortgesetzte Prozessverifikation; Stilllegung des Prozesses) vorgenommen.

In der Folge kann der Begriff → *‚Prozessvalidierung'* sowohl übergeordnet zur Bezeichnung der Gesamtheit aller Validierungsaktivitäten während des → *Lebenszyklus* als auch im hergebrachten Sinne für die Phase verwendet werden, in der unmittelbar vor Einführung eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses Überprüfungen im Produktionsmaßstab erfolgen und daraufhin der Prozess für die kommerzielle Nutzung ‚freigegeben' wird.

---

6 Der Begriff ‚periodische Revalidierung' findet sich noch im Grundwerk des EU GMP-Leitfadens (Teil 1 Kap. 5.26), sollte aber im Sinne von → *‚ongoing process verification'* verstanden werden.

7 EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.28

8 EU GMP Anhang 15 Revision 2015, Abschnitt 5.31

9 siehe FDA Guidance for Industry ‚Process Validation: General Principles and Practices'; Revision 1, January 2011

Der → *Lebenszyklus* von Herstellungsprozessen kann wie folgt dargestellt werden:

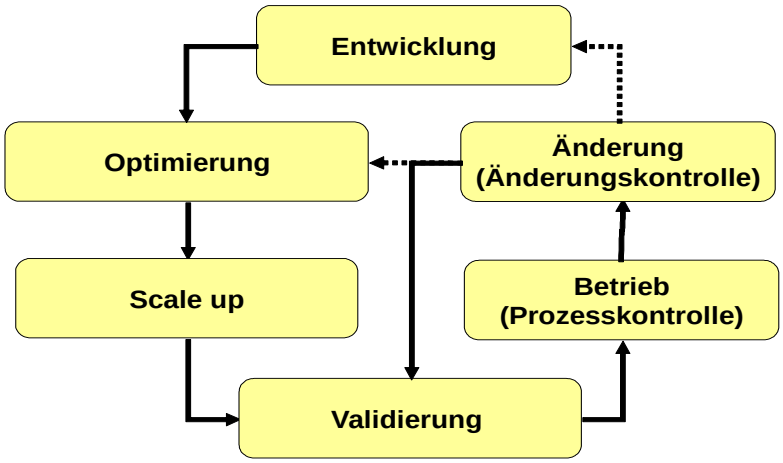


Abbildung 1: → *Lebenszyklus* von Prozessen

3. Es wird dem technologischen Fortschritt bei der Steuerung und Überwachung von Herstellungsprozessen Rechnung getragen[10] und unter bestimmten Umständen eine neue Form der → *Prozessvalidierung*, die sog. ‚kontinuierliche Prozessverifikation' *(→ ‚continuous process verification'*, CPV) für zulässig erklärt.

   In der Folge sind jetzt **drei verschiedene Herangehensweisen** an die → *Prozessvalidierung* grundsätzlich zulässig:

   - der → *traditionelle Ansatz* wie er im Wesentlichen bereits in der Version 2001 des EU GMP Anhang 15 beschrieben war
   - die kontinuierliche Prozessverifikation
   - ein Hybridansatz, bestehend aus Elementen des → *traditionellen* und des CPV-*Ansatzes*

   (weitere Details siehe Abschnitt 2.3)

4. Es wird präzisiert, unter welchen Voraussetzungen eine Arzneimittelcharge für den Verkehr **freigegeben** werden kann, auch wenn die initiale → *Prozessvalidierung* (‚process performance qualification' im Sinne der FDA-Guidance) noch nicht abgeschlossen ist.

   (weitere Details siehe Abschnitt 2.5.12)

Die bisher schon bestehende Verpflichtung, Umfang und Tiefe einer → *Prozessvalidierung* auf Basis einer → *Risikobewertung* vorzunehmen[11], wird dahingehend präzisiert, dass → *Risikobeurteilungen* in allen Phasen des Produktlebenszyklus erforderlich sind und dass bei ihrer Erstellung die Prinzipien des → *Qualitätsrisikomanagements* zu beachten sind. (weitere Details siehe Abschnitt 2.5.8)

[10] (später erläuterte) Stichworte hierzu: ‚Process Analytical Technology'/PAT und → *statistische Prozesslenkung*/SPC

[11] Version 2001 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden, Sektion 1. Grundsätze

2.2 Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung

2.2.1 Übersicht

Eine GMP-konforme und erfolgreiche → *Prozessvalidierung* ist nur möglich, wenn zuvor eine ‚robuste'[12] pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels stattgefunden hat - unabhängig davon, welche Entwicklungsmethoden eingesetzt wurden.

Die Bedeutung von ‚robust' lässt sich am einfachsten anhand eines Prozessmodells der Herstellung erläutern:



Abbildung 2: Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung

Ein Herstellungsprozess kann demnach als robust angesehen werden, wenn er im Rahmen als zulässig definierter Schwankungen der ‚Eingangsgrößen' (Prozessparameter, Eigenschaften eingesetzter Materialien) durchgeführt werden kann und trotz unvermeidlicher Störeinflüsse regelmäßig ein Arzneimittel hervorbringt, dessen Qualitätsmerkmale (‚Ausgangsgrößen') ebenfalls nur im Rahmen vordefinierter Grenzen variieren.

Der erste Schritt einer pharmazeutischen Entwicklung ist daher, auf Basis eines sogenannten → *‚Quality Target Product Profile'* (QTPP) oder anderweitiger Vorkenntnisse die sogenannten → *kritischen Qualitätsattribute* (‚critical quality attributes', CQAs) des Arzneimittels zu identifizieren, die den Ausgangspunkt für die Rezeptur- und Prozessentwicklung bilden.

→ *Kritische Qualitätsattribute* (CQAs) sind alle Eigenschaften des Arzneimittels und ggf. von Ausgangs- und Zwischenprodukten, die innerhalb bestimmter Grenzen oder Verteilungen[13] gehalten werden müssen, um Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich sicheren Gebrauch des Arzneimittels zu gewährleisten. Als CQAs kommen physikalische, chemische, biologische und mikrobiologische Eigenschaften in Betracht. Die Bestimmung ihrer Kritikalität erfolgt anhand von → *Risikobeurteilungen*. Dabei wird der mögliche Einfluss von Streuungen dieser Eigenschaften auf die Patientengesundheit untersucht (CQAs haben zunächst nichts mit dem Herstellprozess zu tun, sondern sind vor allem klinisch determinierte Parameter; CQAs finden meistens bei Abschluss der Arzneimittelentwicklung Eingang in Produktspezifikationen).

[12] Anhang 15 neu, Abschnitt 5.1

[13] Verteilungen: z. B. Partikelgröße von Pulvern zur Inhalation oder oralen Verabreichung

Folgende stark vereinfachende Abbildung mag den Zusammenhang illustrieren:

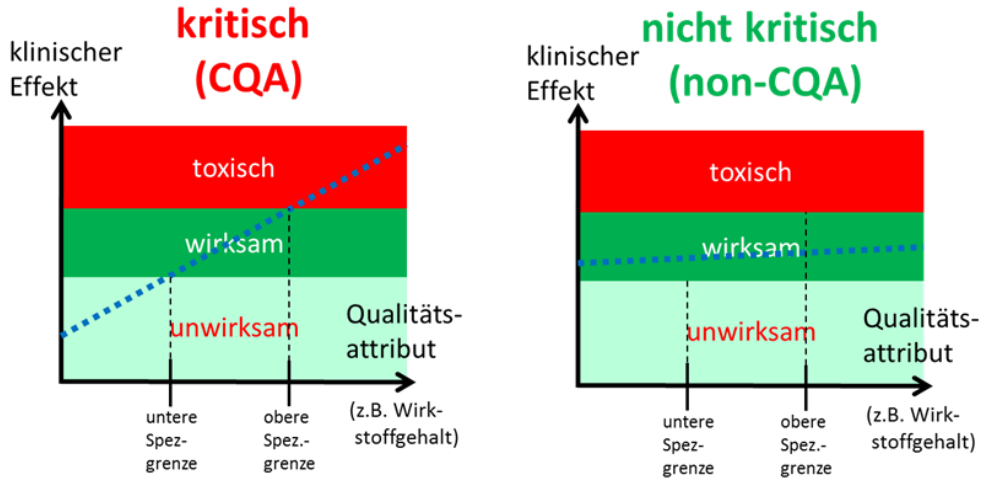


Abbildung 3: kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute

Auf Grundlage der CQAs werden dann[14] die quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels und der Herstellungsprozess entwickelt (Qualitäten der eingesetzten Ausgangsmaterialien, zu verwendende Herstellungstechnologie, Gerätedesigns, Prozessfolge, Einstellungen der Prozessparameter, durchzuführende Kontrollen).

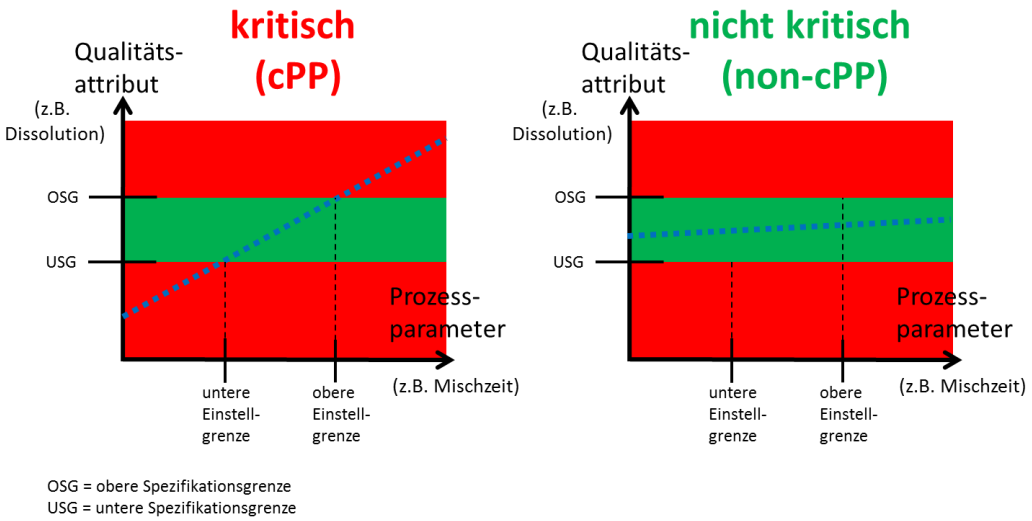
Ein im Hinblick auf seine ‚Validierbarkeit' wesentliches Element der Entwicklung und Optimierung des Prozesses sind Versuche zur Feststellung,

- ob die vorgesehenen Parametereinstellungen regelmäßig eingehalten werden können und
- welchen Einfluss Variationen der Prozessparameter und von Eigenschaften der eingesetzten Materialien auf die → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels haben.

→ *Kritische Prozessparameter* (‚critical process parameters', CPPs) und → *kritische Materialeigenschaften* (‚critical material attributes', CMAs) sind in diesem Sinne solche Parameter, deren Variation zu Änderungen bei einer oder mehrerer CQAs des Arzneimittels führen, weshalb diese CPPs und CMAs gesteuert und überwacht werden müssen.

[14] Es wird hier zur Vereinfachung der Darstellung unterstellt, dass die CQAs zu Beginn einer Entwicklung unveränderlich feststehen. Tatsächlich können im Laufe der Entwicklung mit zunehmender Kenntnis (v. a. präklinische, klinische und pharmazeutisch-analytische Studienergebnisse) Anpassungen der CQAs und damit auch Änderungen der Produkt- und Prozessentwicklung erforderlich werden. Insbesondere Entwicklungen von neuen Arzneimitteln sind nicht so geradlinig wie hier unterstellt.

‚Nichtkritische' Prozess- und Materialparameter sind demnach solche, deren Variation keinen relevanten Einfluss auf die CQAs des Fertigproduktes nehmen:



OSG = obere Spezifikationsgrenze
USG = untere Spezifikationsgrenze

Abbildung 4: kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht)

Die gewonnenen Erkenntnisse über die Kritikalität von Qualitätsattributen, Prozessparameter und Materialeigenschaften sollten sich insgesamt in dem Design der zu entwickelnden → *Kontrollstrategie* (‚control strategy')[15] widerspiegeln, die zur Steuerung und Überwachung der Herstellung vorgesehen wird (Spezifikationen von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten, Art und Häufigkeit von Prozess- und Materialkontrollen, regulierende Eingriffe in den Herstellprozess, Fertigproduktspezifikationen, zulässige → *Akzeptanzkriterien* für alle geprüften Parameter, u. a.).

Alle in diesem Zusammenhang durchgeführten Entwicklungsversuche werden üblicherweise im sogenannten **‚Labormaßstab'** vorgenommen, d. h. unter Verwendung von Chargengrößen, die oft weit geringer sind als der später für die kommerzielle Herstellung vorgesehene Chargengrößenbereich.

Es ist möglich, dass im Labormaßstab gewonnene Erkenntnisse über den Einfluss von Prozessparametern und Materialeigenschaften auf die → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels nicht in gleicher Weise auf den industriellen Maßstab übertragbar sind.

Umgekehrt ist es auch möglich, dass im Produktionsmaßstab Risiken für die Produktqualität entstehen, die im Labormaßstab nicht erkannt werden.[16]

Aus diesen Gründen ist ein weiterer Gegenstand der pharmazeutischen Entwicklung das sogenannte **‚Scale-up'**, d. h. die Untersuchung des Effektes von Chargenvergrößerungen auf die Einhaltung der → *kritischen Qualitätsattribute*. Prozessparameter können sich dabei als skalenabhängig oder -unabhängig erweisen. Ggf. sind Anpassungen von Prozess- oder Materialparametergrenzen an die beim ‚Scale-up' gewonnenen Erkenntnisse erforderlich.

[15] Die deutsche Übersetzung von ‚control strategy' als → *‚Kontrollstrategie'* ist etwas irreführend, da die 'control strategy' auch Elemente zur Steuerung und nicht nur zur Überwachung des Prozesses enthalten kann).

[16] z. B. bei der Tablettierung Entmischungen der Pressmasse durch Vibrationen im Vorratscontainer nur bei langer Laufzeit der Tablettenpresse

Zu diesem und anderen[17] Zwecken werden sogenannte **Pilotchargen** hergestellt und geprüft (Chargengröße mindestens 1/10 der kommerziellen Chargengröße, bei festen Darreichungsformen mindestens 100.000 Einzeldosen).

Vielfach werden auf dieser Entwicklungsstufe bereits → *Prozessvalidierungen* des Pilotmaßstabes durchgeführt.

Unter Umständen ist es dann noch erforderlich, im Rahmen des **Technologietransfers** von der Entwicklung in den Produktionsbetrieb vor Aufnahme der Routineherstellung Versuchschargen im kommerziellen Maßstab herzustellen und zu untersuchen, auch im Hinblick auf weitere Skaleneffekte.

Mit zunehmender Nähe zur Zulassung und zum ersten Inverkehrbringen erfolgen die Entwicklungsaktivitäten zusehends **unter GMP-Bedingungen** mit entsprechender Dokumentation, zum Einen, weil die hergestellten Chargen häufig auch in klinischen Studien zur Anwendung kommen, zum Anderen, um sicherzustellen, dass die zur Zulassung eingereichten Vorgaben zur Herstellung, Produktqualität und - stabilität später in der kommerziellen Herstellung reproduziert werden können.

Das Ergebnis der Entwicklungstätigkeit ist das sogenannte → *Prozessdesign*, bestehend aus einem definierten kommerziellen Herstellungsprozess und einer definierten → *Kontrollstrategie* für diesen Prozess (zusammengesetzt aus z. B. Master Batch Record, Inprozesskontrollvorschriften, Spezifikationen und zugehörige Prüfvorschriften).

In dieses Design sollten alle während Entwicklung, Optimierung, ‚Scale-up' und Transfer des Herstellprozesses gewonnenen Erkenntnisse Eingang gefunden haben.

Das dokumentierte Wissen um das → *Prozessdesign* sollte im Herstellungsbetrieb zur Verfügung stehen, um eine fundierte → *Validierung* des Herstellprozesses zu ermöglichen.

Die Prüfung der Eignung des ursprünglichen → *Prozessdesigns* und der → *Kontrollstrategie* fällt in die Zuständigkeit der Zulassungsbehörde. Da Prozessdesign und Kontrollstrategie im Laufe des Produktlebenszyklus Änderungen erfahren können, die nicht in jedem Fall gegenüber der Zulassungsbehörde anzeige- oder erlaubnispflichtig sind, kann die Eignung vorgenommener Modifikationen auch Gegenstand von GMP-Inspektionen werden.

2.2.2 Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung

Zulassungsseitig werden zwei unterschiedliche Arten der pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln akzeptiert[18]:

- der **‚minimale'** (oder ‚empirische') Entwicklungsansatz und
- der **‚erweiterte'** (oder → *‚Quality by Design'-/QbD-*) Ansatz

Je nachdem, welche Herangehensweise gewählt wird, ergeben sich unterschiedliche Auswirkungen auf die → *Prozessvalidierung*; sie sollten deshalb der GMP-Inspektorin/ dem GMP-Inspektor in den Grundzügen bekannt sein.

Die Unterschiede der beiden Entwicklungsansätze beziehen sich im Wesentlichen auf:

[17] andere Zwecke: Bereitstellung von Mustern für Stabilitätsprüfungen, pivotale Bioverfügbarkeits-/ Bioäquivalenzuntersuchungen und pivotale klinische Studien

[18] vgl. ‚Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development', EMEA/CHMP/ICH/518819/2007, December 2008 [inhaltsgleich mit ICH Q8(R2) Part II]

- die Art der verwendeten Entwicklungsmethoden
- das Ausmaß an Verständnis und Wissen, das durch die Entwicklung über den Zusammenhang zwischen → *kritischen Qualitätsattributen* und den sie beeinflussenden Prozess- und Materialparametern gewonnen wird
- das Design der → *Kontrollstrategie* = die Art der Instrumente, die zur Sicherstellung der → *Prozessleistung* und der Produktqualität eingesetzt werden

Der ‚minimale' Entwicklungsansatz ist grundsätzlich ausreichend, um eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erlangen, dessen Herstellungsprozess auf traditionelle Weise validiert wird.

Der aufwändigere → *‚Quality by Design'*-Ansatz ist optional und eröffnet verschiedene Erleichterungen:

- Ersatz der traditionellen → *Prozessvalidierung* durch kontinuierliche Prozessverifikation *(→ ‚continuous process verification',* CPV).

  Der Einsatz von CPV führt zu einer detaillierteren Kenntnis über eine Chargenherstellung und erleichtert damit kontinuierliche Prozessverbesserungen sowie die Freigabe von Chargen zum Inverkehrbringen vor Abschluss der initialen → *Prozessvalidierung*
- Reduktion des Umfanges von Freigabeuntersuchungen am Endprodukt durch den Einsatz von → *‚Realtime Release Testing'* (RTRT; siehe Abschnitt 2.6.4)
- nach Erteilung der Zulassung flexiblerer Umgang mit beabsichtigten Änderungen (risikobasierte behördliche Genehmigung, teilweise Entfall der Genehmigungspflicht); dadurch Erleichterung von kontinuierlichen Verbesserungen, Innovationen oder auch von Transfers der Herstellung zu anderen Produktionsstätten.

Die Unterschiede der beiden Entwicklungsansätze werden im Folgenden kurz beleuchtet.

2.2.2.1 Minimaler Entwicklungsansatz

Es wird erwartet, dass zumindest folgende Aspekte in der Zulassungsdokumentation zur Entwicklung[19] adressiert werden:

- Definition eines → *‚Quality Target Product Profile'* (QTPP)
- Identifizierung potenziell → *kritischer Qualitätsattribute* (CQAs) des Arzneimittels, des Wirkstoffes, der Hilfsstoffe usw.
- Begründung der gewählten Zusammensetzung, der Verpackung, des Herstellverfahrens und der → *Kontrollstrategie* (einschließlich der Sollwerte oder Einstell-/ Regelbereiche für die Prozessparameter)

Die verwendeten Entwicklungsmethoden (einfache Versuche, „Ein-Faktor-zur-Zeit"-Variationen, nicht statistisch begründete Versuchsdesigns, u. a.) erlauben in der Regel nur begrenzte Schlüsse darauf, welches die kritischen Prozessparamater und Materialattribute des Herstellprozesses sind.

In der Folge lässt sich aus den so gewonnenen Entwicklungsdaten auch kein sog. → *‚Design Space'* ableiten (Erläuterung siehe nächsten Absatz).

[19] Sektion 3.2.P.2 des Zulassungsantrages im CTD-Format

2.2.2.2 ‚Erweiterter' (QbD-) Entwicklungsansatz

Im Gegensatz zum ‚minimalen' Ansatz führt der → *‚Quality-by-Design'*-Ansatz zu einem vertieften Verständnis über den Zusammenhang zwischen → *kritischen Qualitätsattributen* des Arzneimittels und dem Einfluss der Herstellungsparameter auf diese CQAs.

Idealerweise werden bei einer QbD-Entwicklung folgende Erkenntnisse gewonnen:

- welche Prozessparameter und Materialattribute von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten **kritisch** sind und welche nicht
- welche **Wechselwirkungen** zwischen Herstellungsparametern im Hinblick auf die Einhaltung der CQAs des Arzneimittels bestehen
- welche **funktionalen** (das heißt meistens: mathematisch darstellbaren) Beziehungen zwischen den CQAs des Arzneimittels und den → *kritischen Prozessparametern* und Materialeigenschaften bestehen
- welche Prozessparameter und Materialeigenschaften von Ausgangs- und Zwischenprodukten als Ersatz für bestimmte CQAs des Arzneimittels dienen können (d. h. deren Messung eine Überprüfung der CQAs entbehrlich macht, weil der Wert des CQAs aus dieser Messung mit hinreichender Genauigkeit geschätzt werden kann)

Die wesentlichen (hier nicht weiter erläuterten) Methoden, die zur Ermittlung dieser funktionellen Zusammenhänge eingesetzt werden, sind:

- statistische Versuchsplanung (‚Design of Experiments', DoE) und
- → *Qualitätsrisikomanagement* (QRM) in der Entwicklung

Auf der Basis eines vertieften Prozessverständnisses ergeben sich verschiedene – sowohl im Hinblick auf die Sicherstellung der Produktqualität als auch ökonomisch/logistisch interessante - Möglichkeiten für die Steuerung und Kontrolle des Herstellprozesses:

- Definition eines sog. → *‚Design Space'*, innerhalb dessen Prozessänderungen möglich sind, die keine Genehmigung durch die Zulassungsbehörde erfordern
- Einsatz von → *prozessanalytischer Technologie* (PAT) zur Analyse und Steuerung des Prozesses durch zeitnahe Messung von kritischen Qualitäts-, Prozessleistungs- und Materialattributen
- Einsatz von → *statistischer Prozesslenkung* (‚statistical process control', SPC), um mittels statistischer Verfahren die Streuung des Prozesses zu verringern
- Einsatz von → *‚Realtime Release Testing'* (RTRT), d. h. der Verwendung von Prozessdaten anstelle von nachträglichen Qualitätskontrollen zur Bewertung und Sicherstellung der Qualität von Zwischen- oder Fertigprodukten

Mit Einsatz dieser Steuerungs- und Kontrollinstrumente ergibt sich auch eher die Möglichkeit einer (an den Bedarf anpassbaren) → *kontinuierlichen Herstellung* anstelle der klassischen chargenweisen Produktion.

Das Ergebnis einer QbD-Entwicklung ist eine **risikobasierte und wissenschaftlich begründete** → ***Kontrollstrategie***.

Die oben genannten Elemente dieser → *Kontrollstrategie* verwenden teilweise komplexe mathematische und statistische Modelle und Methoden. Deren Eignung zu überprüfen, fällt zunächst grundsätzlich in die Zuständigkeit der Zulassungsbehörde.

Anders als traditionelle Steuerungs- und Überwachungsinstrumente, die nach ihrer Einführung fixiert sind und nur mittels Änderungskontrollverfahren geändert werden können, handelt es sich hier teilweise jedoch um sogenannte **‚lernende' (adaptive) Systeme**, die nach Erteilung der Zulassung durch die Daten, die im Zuge der Routineherstellung erzeugt werden, in gewollter Weise Veränderungen z. B. von → *Akzeptanzkriterien* erfahren.

Die Sicherstellung der Funktionalität und Validität dieser Instrumente über den → *Lebenszyklus* des betreffenden Herstellungsprozesses erfordert daher besondere Qualitätssicherungsmaßnahmen, die der behördlichen GMP-Überwachung unterliegen.

Es würde den Rahmen dieses Aide-Mémoire sprengen, im Detail darauf einzugehen, wie die Validität dieser Steuerungs- und Überwachungsinstrumente im Rahmen einer GMP-Inspektion überprüft werden kann.

Vor dem Hintergrund, dass diese Verfahren noch vergleichsweise wenig genutzt werden und daher in der Inspektionspraxis noch kaum Bedeutung haben, wird im Moment lediglich auf eine allein der Information dienenden Kurzdarstellung von → *‚Design Space'*, PAT, SPC und RTRT verwiesen (siehe Abschnitt 2.6) und je nach eigener Expertise empfohlen, zur Inspektion der → *Validierung* eines Herstellprozesses mit QbD-basierter → *Kontrollstrategie* Sachverständige hinzuzuziehen (z. B. die Assessorin/den Assessor der Zulassungsbehörde, die/der das Prozessdesign und die Kontrollstrategie zulassungsseitig geprüft hat).

2.3 Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung

2.3.1 Übersicht

Auch mit Revision der Zulassungsleitlinie zur → *Prozessvalidierung* und des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden ist der sogenannte → *traditionelle* Prozessvalidierungs*ansatz*, bei dem nach Abschluss der Entwicklung und vor dem ersten Inverkehrbringen eine bestimmte Anzahl Chargen unter Routinebedingungen hergestellt werden, weiterhin zulässig.

Für die traditionelle Prozessvalidierung ist eine vorausgegangene Entwicklung des Prozesses nach dem ‚minimalen' Entwicklungsansatz (vgl. Abschnitt 2.2.2) ausreichend.

Der neu hinzugekommene alternative Validierungsansatz – die sog. **kontinuierliche Prozessverifikation** *(→ ‚continuous process verification'*, CPV) – ist als Option zu verstehen, die anstelle oder zusätzlich zur traditionellen Prozessvalidierung genutzt werden kann.

Der CPV-Ansatz kann nur gewählt werden, wenn die Entwicklung des Herstellungsprozesses nach den Grundsätzen des → *‚Quality by Design'* (‚erweiterter' Entwicklungsansatz)[20] erfolgt oder anderweitig (z. B. historische Daten eines ähnlichen Prozesses) ein vergleichbares Produkt- und Prozessverständnis erzeugt worden ist.

Es sind auch Mischformen der beiden Herangehensweisen, der sogenannte **‚Hybrid'**-Ansatz möglich.

Im Folgenden werden die drei Validierungsansätze kurz vorgestellt.

[20] Details zum QbD-Ansatz, einschließlich der Vorteile, die sich aus seiner Nutzung ergeben → s. Abschnitt 2.2.2

2.3.2 Traditionelle Validierung

Das Ziel der traditionellen Prozessvalidierung ist die Bestätigung, dass die kommerzielle Herstellung in reproduzierbarer Weise ausgeführt wird.

Zu diesem Zweck werden eine zuvor festgelegte Anzahl aufeinanderfolgender Produktionschargen hergestellt und geprüft sowie zusätzliche Untersuchungen vorgenommen.

Die Zahl der Chargen und der Umfang an Untersuchungen soll anhand von Risikobetrachtungen so festgelegt werden, dass das normale Ausmaß an Variationen und Trends festgestellt werden kann und das erzeugte Datenvolumen ausreicht, um eine Bewertung vornehmen zu können.

Es ist auch in Zukunft möglich, mit einer Anzahl von drei aufeinanderfolgenden Chargen eine initiale → *Validierung* durchzuführen. Es kann dann jedoch erforderlich sein, im Rahmen der ‚fortgesetzten Prozessverifikation' (→ *‚ongoing process verification'*; siehe Abschnitt 2.5.13) die auf die abgeschlossene Erstvalidierung folgenden Chargen zusätzlichen Prüfungen zu unterziehen.

Eine traditionelle Prozessvalidierung kann auch mit weniger als drei Chargen durchgeführt werden, wenn bestimmte Umstände (z. B. Wissen um vergleichbare Herstellprozesse am Standort) dies rechtfertigen und dies fundiert begründet ist.

2.3.3 Kontinuierliche Prozessverifikation

Bei der → *‚continuous process verification'* (CPV) wird die → *Prozessleistung* während der Herstellung ständig in Echtzeit überwacht und ggf. durch Eingriffe in den Prozess beeinflusst.[21]

Als → *Prozessleistung* wird dabei das - meist mittels statistischer Größen ausgedrückte - Ausmaß der Streuung kritischer Produkt-, Ausgangsmaterial- und Prozessparameter verstanden.

Zu diesem Zweck werden bei jeder Charge (häufig automatische) **In-line-, On-line- und/oder At-line-Kontrollen** ausgeführt[22] sowie Trends der → *Prozessleistung* und der Produktqualität verfolgt, inklusive Vergleich mit früheren Chargen.

Es können sowohl Materialeigenschaften auf den verschiedenen Herstellungsstufen als auch Prozessparameter überwacht werden. Es kann sich um quantitative Bestimmungen von physikalisch messbaren Größen als auch um Erfassungen von sog. attributiven Merkmalen (z. B. Häufigkeit bestimmter Defekte bei einer visuellen Inspektion) handeln.

In der Regel werden mehrere Variable gleichzeitig untersucht (**multivariate** Verfahren). Damit wird einerseits dem Rechnung getragen, dass praktisch jede etwas komplexere Herstellungsoperation mehrere kritische Parameter aufweist. Andererseits ergibt sich mit Hilfe mathematischer Modelle die Möglichkeit, auch (bei pharmazeutischen Prozessen häufig vorkommende!) Wechselwirkungen zwischen Parametern und die Einhaltung eines sogenannten → *‚Design Spaces'* (siehe Abschnitt 2.6.1) zu überwachen.

---

[21] Definition CPV siehe Annex 15/Glossary

[22] ad Unterschiede In-line vs. On-line vs. At-line-Kontrollen: In-line → es wird keine Probe aus dem Prozessstrom gezogen; On-line → es wird eine Probe aus dem Prozess abgezweigt, die nach Untersuchung wieder dem Prozessstrom zugeführt werden kann; At-line → es wird eine Probe gezogen, die zeitnah während des Prozesses untersucht wird
[in Anlehnung an US FDA Guidance for Industry „PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance", September 2004]

Typischerweise kommen dabei die bereits erwähnte (vgl. Abschnitt 2.2.2.2) → *prozessanalytische Technologie* (PAT) und Verfahren der multivariaten → *statistischen Prozesslenkung* (mSPC) zum Einsatz.

Die **Auswahl** der zu prüfenden **Parameter** wird auf Basis des im Rahmen der ‚Quality-by-design'-Entwicklung gewonnenen Prozessverständnisses und von Risikobetrachtungen festgelegt. Die Überprüfung der kritischen Parameter sollte so häufig erfolgen, dass alle wichtigen Änderungen des Prozesses oder der Produktqualität rechtzeitig entdeckt werden.

Die **Anzahl der Chargen**, die auf diese Weise betrachtet werden, wird ebenfalls basierend auf der Prozesskenntnis aus der Entwicklung und von Risikoerwägungen so festgelegt, dass auch die in der Routineproduktion vorkommende Schwankungen von Charge zu Charge bezüglich → *Prozessleistung* und Produktqualität mit ausreichender Sicherheit (d. h. in der Regel mit Hilfe von statistischen Berechnungen) abgeschätzt werden können.

Es ist auch möglich, bei **bereits vermarkteten Präparaten** (‚legacy products'), deren Herstellungsprozess auf traditionelle Weise validiert wurde, nachträglich eine kontinuierliche Prozessverifikation einzuführen (z. B. um kontinuierliche Prozessverbesserungen zu ermöglichen).

Das dazu benötigte Wissen kann auch aus anderen Quellen als der ursprünglichen Entwicklung stammen (z. B. aus der Produktionshistorie oder aus Erfahrungen mit ähnlichen Prozessen).

2.3.4 Hybridansatz

Es besteht auch die Möglichkeit, einzelne Prozessschritte einer Herstellung auf traditionelle Weise und andere Prozessschritte mittels kontinuierlicher Prozessverifikation zu validieren. Welches Verfahren jeweils gewählt wird, muss im Zulassungsdossier gekennzeichnet sein.[23]

2.4 Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung

Die → *Prozessvalidierung* ist sowohl Gegenstand der Zulassungsprüfung als auch von GMP-Inspektionen.

Die Angaben, die in Qualitätsdossiers (insbesondere Sektion 3.2.P.3.5 des CTD-Zulassungsantrages) zur → *Validierung* gemacht werden müssen, sind in der EMA ‚Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions' beschrieben.

Dieses AiM ist nicht der Ort, um im Detail auf spezifische Zulassungsanforderungen an die → *Prozessvalidierung* einzugehen. Für GMP-Inspektorinnen und -Inspektoren bedeutsamer sind die Aspekte der → *Prozessvalidierung*, die nicht oder nicht regelmäßig/nicht vollständig Gegenstand der Zulassungsprüfung sind und damit in ihre Zuständigkeit fallen.

So kann beispielsweise nicht in jedem Fall davon ausgegangen werden, dass mit den Zulassungsunterlagen abgeschlossene Validierungen des Produktionsmaßstabes eingereicht und von der Zulassungsbehörde geprüft werden.

[23] vgl. EMA ‚Guideline on process validation', 2014, section 5.3

Insbesondere bei wenig komplexen Arzneimitteln, die bekannte Wirkstoffe enthalten, die mittels Standardtechnologien hergestellt und deren Herstellungsprozesse auf traditionelle Weise validiert werden, reicht es für Zulassungszwecke, Validierungen im Pilotmaßstab zu berichten und ein sogenanntes ‚Process Validation Scheme' (PVS) zur Zulassung einzureichen.

Beim PVS handelt es sich um eine Art Plan für die → *Validierung* im Produktionsmaßstab, der nach Erteilung der Zulassung vom Hersteller auszuführen ist.

Da keine feststehende Regel[24] angegeben werden kann, in welchem Umfang Antragsteller eine → *Prozessvalidierung* im Zulassungsdossier berichten, muss sich die GMP-Inspektorin/der GMP-Inspektor u. U. vergewissern, inwieweit bestimmte Aspekte bereits Gegenstand der Zulassungsprüfung gewesen sind.

Soweit keine Zulassungsprüfung erfolgt ist, muss die GMP-Inspektorin/der GMP-Inspektor ggf. auch die Prüfung der pharmazeutischen Eignung eines Validierungsdesigns einer in der Inspektion vorgelegten → *Prozessvalidierung* in Erwägung ziehen.[25]

Die Überprüfung der zulassungskonformen Umsetzung eines ‚Process Validation Scheme' obliegt in jedem Fall der GMP-Inspektorin/dem GMP-Inspektor.

Ein weiterer Aspekt, den GMP-Inspektorinnen und -Inspektoren bei der Inspektion der → *Prozessvalidierung* berücksichtigen sollten, ist der Umstand, dass Zulassungsdokumente - nicht nur Berichte zur → *Prozessvalidierung*, sondern auch Beschreibungen des zugrunde liegenden Herstellungsverfahrens, des Designs von eingesetzten Geräten und von Inprozesskontrollen[26], → *Risikobeurteilungen* zur Bestimmung des Validierungsumfanges, das ‚Process Validation Scheme' - generell nicht den GMP-Regularien unterliegen und diesbezüglichen formalen Ansprüchen z. B. an das Dokumenten-Management, an die inhaltliche Bestimmtheit oder konkreten Bezug zu den Gegebenheiten in der inspizierten Herstellungsstätte nicht genügen (können).

Bei zur Zulassung eingereichten Risikoanalysen oder -beurteilungen ist es aufgrund des geringeren Detaillierungsgrades auch kaum möglich, die Einhaltung von → *Qualitätsrisikomanagement*-Prinzipien gemäß EU GMP-Leitfaden zu überprüfen.

In der Quintessenz kann es selbst dann, wenn eine vollständige → *Validierung* des Produktionsmaßstabes zur Zulassung eingereicht wurde, sein, dass bestimmte relevante Aspekte der → *Prozessvalidierung* nicht Gegenstand der Zulassungsprüfung gewesen sind und daher der Überprüfung im Rahmen der GMP-Inspektion bedürfen.

Die mit Einführung des → *Lebenszyklus*modells nach Erteilung der Zulassung und durchgeführter Erstvalidierung erforderlich gewordene fortgesetzte Prozessverifikation (→ *‚ongoing process verification'*/OPV; siehe Abschnitt 2.5.13) fällt in die alleinige Zuständigkeit von GMP-Inspektorinnen und -Inspektoren.

---

[24] z. B. weil die Frage, ob ein Herstellungsprozess ein Standardprozess oder ein Nicht-Standardprozess im Sinne der Zulassungsleitlinie ist, auch davon abhängt, ob der Hersteller bereits andere Präparate auf ähnliche Weise produziert oder nicht.

[25] zu den Grenzen der inhaltlichen Prüfung durch GMP-Inspektorinnen/GMP-Inspektoren siehe Abschnitt 2.5.8

[26] In der EMA ‚Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form' (CPMP/QWP/486/95 April 1996, section 4.) wird ausdrücklich dazu aufgefordert, nicht zu detaillierte Beschreibungen zur Zulassung einzureichen, um unnötige Zulassungsänderungsverfahren zu vermeiden.

Typisches Beispiel: Obwohl für die Validität der Prozesse relevant, enthalten Zulassungsbeschreibungen von Tablettierungen oder von Abfüllungen in Einzeldosen (Kapseln, Ampullen, Vials, …) in der Regel keine Angaben über die zu Beginn und am Ende eines Prozesses zu verwerfenden Vor- und Nachläufe.

Aus dem Vorstehenden sollte insgesamt ersichtlich geworden sein, dass eine eindeutige Abgrenzung, was Gegenstand der Zulassungsprüfung ist und was Gegenstand der GMP-Inspektion, häufig nicht eindeutig vorgenommen werden kann.

Sowohl in der Zulassungsrichtlinie zur → *Prozessvalidierung* als auch im Anhang 15 des EU GMP-Leitfadens finden sich entsprechende Feststellungen. In der Zulassungsrichtlinie zur pharmazeutischen Entwicklung (ICH Q8(R2)) wird zudem festgehalten, dass die Informationen im Zulassungsdossier auch den GMP-Inspektorinnen und -Inspektoren ein umfassendes Verständnis von Produkt und Prozess ermöglichen sollen.

Bei produktbezogener Inspektion der → *Prozessvalidierung* sollte daher die Hinzuziehung von Sachverständigen der Zulassungsbehörden auch dann in Betracht gezogen werden, wenn es sich nicht um eine ‚Pre-approval'-Inspektion handelt.

Dies gilt insbesondere, wenn die → *Prozessvalidierung* nicht auf traditionelle Art, sondern mittels kontinuierlicher Prozessverifikation durchgeführt wird, da hier der Zusammenhang zwischen Entwicklung, initialer → *Validierung* und fortgesetzter Prozessverifikation noch stärker ist.

2.5 GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung

Die Erwartungen an den Hersteller bezüglich der GMP-konformen Durchführung von → *Prozessvalidierungen* liegen grundsätzlich auf drei Ebenen:

- Sein Qualitätssicherungssystem muss GMP-konforme Vorgaben zur → *Prozessvalidierung* beinhalten.
- → *Prozessvalidierungen* müssen entsprechend diesen und den allgemeinen Vorgaben des QS-Systems ausgeführt werden.
- Die produkt- und prozessspezifischen Validierungsdesigns müssen dem jeweiligen Risiko für die Patientengesundheit angemessen und wissenschaftlich begründet sein.

Im Folgenden sind die Erwartungen, die GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die → *Prozessvalidierung* stellen sollten, dargestellt.

Sofern nicht anders vermerkt, gelten sie unabhängig von der Art des gewählten Validierungsansatzes (z. B. traditionell oder kontinuierliche Prozessverifikation).

2.5.1 Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung

Das Qualitätshandbuch sollte eine Selbstverpflichtungserklärung der Geschäftsführung enthalten, → *Prozessvalidierungen* entsprechend den Vorgaben des EU GMP-Leitfadens durchzuführen, den dafür erforderlichen organisatorischen Rahmen und die benötigten personellen und materiellen Ressourcen dauerhaft bereit zu stellen.

Die Prozessvalidierungspflicht gilt auch für Hersteller, die Arzneimittel **im Auftrag von Dritten** herstellen. Die Verantwortlichkeit für die Validität der im Produktionsbetrieb durchgeführten Herstellprozesse ist nicht delegierbar.

Werden in einer Herstellungsstätte nur Teile einer Arzneimittelherstellung ausgeführt, ist in der Qualitätsvereinbarung die Abgrenzung der Verantwortlichkeiten für die → *Prozessvalidierung* zwischen Auftraggeber und Auftraggeber eindeutig zu definieren.

Auftraggeber müssen verpflichtet werden, alle erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen, die der Hersteller zur Wahrung seiner Verantwortung benötigt.

2.5.2 Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung

Die grundsätzlichen Herangehensweisen an die → *Prozessvalidierung* in der Betriebsstätte und die allgemeinen Arbeitsabläufe sollten in einer Verfahrensanweisung (SOP) beschrieben sein. Es liegt im Ermessen der Firma, ob diese Verfahrensanweisung ein eigenes Dokument oder in den → *Validierungsmasterplan* (siehe Abschnitt 2.5.3) integriert ist.[27]

Folgende Aspekte sollten in der Verfahrensanweisung mindestens adressiert werden:

- Definition des Anwendungsbereiches:
  - Betriebsteile, für die die SOP gilt
  - Arten von Produkten, deren Herstellung zu validieren ist
- personelle Verantwortlichkeiten für die → *Prozessvalidierung*
- Erfassung der validierungspflichtigen Herstellprozesse und ihres Validierungsstatus im → *Validierungsmasterplan* (VMP)
- Auslösung von initialen → *Prozessvalidierungen* (Anlässe, Rolle des VMP)
- Organisation/Ablauf einer → *Prozessvalidierung*, zulässige Herangehensweisen und Validierungsansätze
- erforderliche Dokumente zur Planung, Durchführung und Berichterstattung von → *Prozessvalidierungen* (Genehmigungsverfahren, Mindestinhalte)
- Sicherstellung der Voraussetzungen für die Durchführung von → *Prozessvalidierungen* (Qualifizierung der verwendeten Ausrüstung, → *Validierung* der Prüfmethoden, …)
- Durchführung von → *Risikobeurteilungen* zur Bestimmung des Validierungsumfanges
- zulässige Herangehensweisen an die initiale → *Prozessvalidierung* (traditionell, kontinuierliche Prozessverifikation u./o. Hybridansatz) → ggf. inklusive Angabe der Bedingungen, unter denen eine → *begleitende* (‚concurrent') anstelle einer → *prospektiven Validierung* durchgeführt werden darf
- Planung von initialen → *Validierungen*; Erstellung von Validierungsplänen
- Sicherstellung der Zulassungskonformität des Validierungsdesigns
- Durchführung, Auswertung und Dokumentation von Validierungsläufen
- Umgang mit unvorhergesehenen Abweichungen von den Herstellungs-, Prüf- und Validierungsvorgaben
- Umgang mit den erzeugten Validierungsdaten (Sicherstellung der Datenintegrität, Rückverfolgbarkeit von Berichten auf die Rohdaten)
- Berichterstattung über eine → *Prozessvalidierung*
- Freigabe eines validierten Prozesses
- Bedingungen für die Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen vor Abschluss der initialen Validierung

[27] Da die Standardvorgaben zur → *Prozessvalidierung* sich nicht so häufig ändern wie die Planungsdaten, wird von vielen Firmen eine Trennung der beiden Sachverhalte bevorzugt.

- Durchführung der fortgesetzten Prozessverifikation (→ *‚ongoing process verification‘*)
- Durchführung von erneuten Validierungen bei Prozessänderungen und bei Übernahme eines validierten Prozesses von einer anderen Produktionsstätte

2.5.3 Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan

Im → *Validierungsmasterplan*[28] sollen alle validierungspflichtigen Herstellungsprozesse gelistet sein (z. B. auch die Verfahren zur Herstellung von in der Produktion verwendeten Medien).

Das Verfahren zur Erfassung der Prozesse muss qualitätsgesichert sein, um zu gewährleisten, dass tatsächlich alle Prozesse im VMP gelistet sind.

Für jeden Herstellungsprozess sollten aus dem VMP folgende Angaben hervorgehen:

- eindeutige Bezeichnung des hergestellten Produktes, ggf. der Herstellungsstufe
- Dokument-Nr. der verwendeten Herstellungsvorschrift (‚Master Batch Record‘)
- Validierungsstatus des Prozesses (für die Verwendung freigegeben ja/nein)
  - inkl. Datum der Freigabe bzw. Angabe der Phase, in der sich die → *Validierung* befindet inkl. vorgesehener Termin für den Abschluss der Validierung
- Herangehensweise an die → *Validierung* (traditionell oder kontinuierliche Prozessverifikation)
- Art der → *Validierung* (prospektiv oder begleitend)
- ob der Prozess im Rahmen eines → *‚Bracketing‘*-Ansatzes (siehe folgenden Abschnitt) validiert wurde
  - wenn der Prozess nicht selbst validiert wurde: Angabe der Referenzprozesse, aus denen die Validität des Prozesses abgeleitet wird

2.5.4 Anwendungsbereich der Prozessvalidierung

Die hier dargestellten Anforderungen an die → *Prozessvalidierung* gelten für alle Darreichungsformen (Human- und Tierarzneimittel) und alle **Anlässe** einer Validierung:

- Aufnahme einer neuen Produktion
- Wesentliche Änderung eines bestehenden Herstellungsprozesses
- Übernahme eines validierten Prozesses von einer anderen Produktionsstätte (Technologietransfer)
- die fortgesetzte Prozessverifikation der Routineherstellung während des → *Lebenszyklus* des Prozesses

→ *Prozessvalidierungen* sind grundsätzlich für alle Stärken und andere Varianten (z. B. Chargengrößen, Packungsgrößen) eines Produktes auszuführen.

Sogenanntes → *‚Bracketing‘*, bei dem nur die Extremvarianten (z. B. kleinste und größte Stärke) validiert werden und/oder von den mittleren Varianten nur eine reduzierte Anzahl an ‚Validierungschargen betrachtet wird, sind zulässig unter der Voraussetzung, dass

[28] allgemeine Anforderungen an den VMP siehe AiM 071211

das → *‚Bracketing‘*-Design wissenschaftlich begründet ist und in der Begründung die Risiken der nicht vollständigen Prüfung der mittleren Varianten angemessen berücksichtigt sind.

2.5.5 Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung

Verantwortlich für die → *Prozessvalidierung* sind gemäß AMWHV und EU GMP-Leitfaden der **Leiter der Herstellung** und der **Leiter der Qualitätskontrolle**.

Sachkundige Personen müssen in die → *Prozessvalidierung* in einer Weise involviert sein, die ihnen gestattet, im Zuge ihrer Entscheidung über die Chargenfreigabe aus eigener Kenntnis die GMP- und Zulassungskonformität der → *Validierung* des betreffenden Herstellungsprozesses zu beurteilen.

Die **Qualitätssicherungseinheit** muss organisatorisch in die → *Prozessvalidierung* in einer Weise eingebunden sein, die ihr erlaubt sicherzustellen, dass alle validierungspflichtigen Herstellprozesse entsprechend den Vorgaben des Pharmazeutischen Qualitätssystems der Firma validiert werden.

Aus entsprechenden Verfahrensanweisungen sollte hervorgehen, wie das pharmazeutische Schlüsselpersonal seine Verantwortlichkeit für die → *Prozessvalidierung* wahrnimmt.

Je nach Komplexität der jeweiligen Validierungsprojekte sind **Validierungsteams** zu benennen, die für einen GMP-konformen und pharmazeutisch fundierten Validierungsablauf sorgen. Verantwortlichkeiten und Rollen der Teammitglieder sind schriftlich zu fixieren.

Validierungsteams sollen so zusammengesetzt sein, dass alle Aktivitäten durch kompetentes Personal ausgeführt werden. Außer der Produktion und der Qualitätskontrolle sollten nach Möglichkeit auch Repräsentanten der Einheit, die den Herstellungsprozess entwickelt hat oder an den Produktionsbetrieb übergibt, sowie ggf. technisches, Zulassungs- und anderes Personal in dem Team vertreten sein.

Soweit **externe Berater** herangezogen werden, sollte deren Rolle im Validierungsteam vertraglich festgelegt sein. Externen können grundsätzlich keine finalen Verantwortlichkeiten im Zusammenhang mit der Planung, Durchführung und Bewertung von → *Prozessvalidierungen* zugewiesen werden.

2.5.6 Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung

Auslöser für eine → *Prozessvalidierung* sind die Vorgaben im → *Validierungsmasterplan* und ggf. in einer separaten Verfahrensanweisung zur → *Prozessvalidierung*.

Vor Beginn einer → *Prozessvalidierung* ist zunächst zu prüfen, ob die **Voraussetzungen** für die Durchführung gegeben sind (Details siehe Abschnitt 2.5.7)

Vor jeder → *Prozessvalidierung* ist eine → *Risikobeurteilung* des Herstellungsprozesses (siehe Abschnitt 2.5.8) und darauf basierend ein Validierungsplan zu erstellen, der mindestens die in Abschnitt 2.5.9 genannten Angaben enthalten muss. Der Plan muss durch das verantwortliche Personal genehmigt sein, bevor die Validierungsaktivitäten beginnen. (ob die → *Risikobeurteilung* in einem separaten Dokument berichtet oder in den Validierungsplan integriert wird, bleibt dem Hersteller überlassen)

Die Ausführung der → *Validierung* (Herstellung der Validierungschargen, Datenerhebungen, Probenahmen, Untersuchung der Proben, Datenauswertungen) ist zu **protokollieren**.

Zur Sicherstellung einer im Sinne des Validierungsplans vollständigen und GMP-konformen Dokumentation sollten dafür zuvor erstellte und genehmigte Protokollvorlagen verwendet werden.[29]

Die Validierungschargen sind aufeinanderfolgend herzustellen; es ist nicht zulässig, zwischendurch Chargen des gleichen Präparates mit dem zu validierenden Produktionsprozess herzustellen, die nicht Gegenstand der → *Validierung* sind.

Unter Bezug auf die Planvorgaben und auf Grundlage der Validierungsprotokolle ist ein Validierungsbericht zu erstellen (siehe Abschnitt 2.5.11).

Der Prozess muss zur kommerziellen Herstellung schriftlich **freigegeben** werden. Die Freigabe darf normalerweise erst erfolgen, wenn die → *Validierung* erfolgreich abgeschlossen ist (Ausnahmen siehe Abschnitt 2.5.12).

Durch geeignete Referenzierungen ist eine eindeutige **Zuordnung** herzustellen, welche Dokumente zu einem bestimmten Validierungsprojekt gehören. Der Projektfortschritt sollte jederzeit anhand der entsprechenden Dokumente nachvollziehbar sein.

2.5.7 Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung

Um eine → *Prozessvalidierung* ausführen zu können, müssen zunächst mindestens folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Fertigproduktes und ggf. von Zwischenprodukten liegen genehmigt vor
- eine ausführliche Herstellungsvorschrift liegt genehmigt vor
  - inkl. genauer Bezeichnung zu verwendender Ausrüstung und Materialien
  - inkl. detaillierter Beschreibung des Prozessablaufes und der einzuhaltenden Parametergrenzen
    - ggf. inkl. Konkretisierung von möglicherweise validierungsrelevanten Aspekten, die in der Herstellungsbeschreibung für die Zulassung nicht erwähnt sind[30]
  - inkl. detaillierter Beschreibung der durchzuführenden Prozess- und Umgebungskontrollen
- sonstige für die Herstellung und Prüfung relevante Verfahrensanweisungen liegen genehmigt vor (z. B. zu Inprozesskontrollen und/oder zum Umgebungsmonitoring)
- das für die Herstellung und Prüfung der Validierungschargen vorgesehene Personal ist für seine jeweiligen Tätigkeiten qualifiziert
- die zur Herstellung verwendeten Räumlichkeiten und Ausrüstungsgegenstände sind qualifiziert
- die Validierung/Verifizierung der für diese Herstellung relevanten Reinigungsverfahren ist sichergestellt[31]

[29] Validierungsplan und Protokollvorlage können geeignet aufgemacht identische Dokumente sein

[30] z. B. in der Zulassungsbeschreibung nicht ausgeführte Maschineneinstellungen

- Spezifikationen der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe, Packmittel und extern bezogener Zwischenprodukte liegen genehmigt vor; die Hersteller und Lieferanten der Materialien sind qualifiziert
- die zur Verwendung vorgesehenen Prüfmittel sind kalibriert/qualifiziert und die Prüfmethoden validiert
- für die Herstellung, Prüfung und/oder Datenauswertung verwendete IT-Systeme sind validiert
- die zur Planung der → *Validierung* erforderlichen Informationen aus der Entwicklung des Arzneimittels und anderen relevanten Quellen liegen vor

2.5.8 Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfanges

Zu jeder initialen → *Prozessvalidierung* (siehe Abschnitt 2.5.9), jeder Festlegung einer ‚fortgesetzten Prozessverifikation' (→ *‚ongoing process verification'*, siehe Abschnitt 2.5.13) und jeder erneuten → *Validierung* (siehe Abschnitt 2.5.14) ist eine → *Risikobeurteilung* durchzuführen.

Die → *Risikobeurteilung* dient als wesentliche Basis zur Festlegung des Umfanges und der Tiefe der durchzuführenden Validierungsaktivitäten (Anzahl der hergestellten Validierungschargen, geprüfte Parameter, Prüffrequenzen, Strenge der → *Akzeptanzkriterien*).

Durch die → *Risikobeurteilung* soll sichergestellt werden, dass die → *Validierung* auf reale Prozessrisiken fokussiert und ein Untersuchungsaufwand entsprechend der Höhe dieser Risiken vorgenommen wird.

Gegenstand der → *Risikobeurteilung* sind daher → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels und ggf. seiner Vorstufen, → *kritische Prozessparameter*, kritische Eigenschaften von eingesetzten Ausgangsmaterialien, Packmitteln und Zwischenprodukten sowie kritische Umgebungsbedingungen der Herstellung.

Die → *Risikobeurteilung* stellt insofern ein wesentliches Bindeglied zwischen der Entwicklung eines Arzneimittels und der Erstvalidierung dar.

Im Falle von fortgesetzter Prozessverifikation und von erneuten Validierungen kann außerdem die bereits gemachte Erfahrung mit dem kommerziellen Herstellungsprozess in die Betrachtungen eingehen.

Da die → *Risikobeurteilung* die Rationale für das Validierungsdesign bildet und Designfehler den Wert einer → *Prozessvalidierung* erheblich in Frage stellen können, ist eine korrekte, d. h. eine den Prinzipien des → *Qualitätsrisikomanagements*[32] entsprechende Ausführung der → *Risikobeurteilung* essenziell.

Im Folgenden wird erläutert, welche speziellen[33] Gesichtspunkte der Qualitätsrisikomanagement(QRM-)Prinzipien bei → *Risikobeurteilungen* zur Festlegung des Umfanges von → *Prozessvalidierungen* zu berücksichtigen sind.

Anschließend werden noch einige allgemeine Hinweise zur Durchführung der Inspektion solcher → *Risikobeurteilungen* gegeben.

---

[31] Vorgaben zur Validierung/Verifizierung von Reinigungsverfahren (siehe EU GMP Anhang 15, Abschnitt 10)

[32] siehe EU GMP-Leitfaden Teil I Kap. 1.12–1.13 (f. Arzneimittel) bzw. Teil II Kap. 2.2 (f. Wirkstoffe)

[33] allgemeine Aspekte von QRM siehe AiM 071218 ‚Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen' (https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html)

a) QRM-Prinzip „letztlicher Zusammenhang mit dem Schutz des Patienten“

Finaler Bezugspunkt für alle Risikobetrachtungen zu einem Herstellungsprozess sind die Formulierungen und Prozesse, mit denen die pivotalen Studien zur klinischen Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und/oder Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz des betreffenden Arzneimittels gemacht wurden.

Ausgangspunkt der → *Risikobeurteilung* eines Herstellungsprozesses sind die → *kritischen Qualitätsattribute* (CQAs) des zur Vermarktung vorgesehenen Arzneimittels (Details zu CQAs siehe Abschnitt 2.2.1).

In neueren Zulassungsdossiers, die den Vorgaben von ICH Q8(R2) entsprechen, sind die CQAs bereits angegeben.

Soweit CQAs nicht aus der Zulassung hervorgehen (z. B. bei der → *Validierung* von Änderungen oder bei Übernahme der Produktion eines lange zugelassenen Präparates), müssen die CQAs nachträglich mit Hilfe einer → *Risikobeurteilung* ermittelt werden. Als **Informationsgrundlage** sollten hierzu mindestens folgende Dokumente herangezogen werden:

- die zugelassene Freigabe- und Laufzeitspezifikation des Fertigproduktes, einschließlich ihrer Begründungen
- die zugelassene Wirkstoff- und ggf. weitere (Hilfsstoff-, Packmittel-, Zwischenprodukt-) Spezifikationen
- Angaben zur Entwicklung und → *Validierung* des Herstellungsprozesses im Zulassungsdossier und ggf. anderen Dokumenten

  → im Falle einer beabsichtigten ‚kontinuierlichen Prozessverifikation inkl. Kenntnisse über definierte → *‚Design Spaces‘* und verwendete mathematische Modelle
- soweit es eine Produktionshistorie gibt: dazu verfügbare Daten (z. B. Berichte zur Erstvalidierung, zu regelmäßigen Produktqualitätsüberprüfungen/PQRs, zur fortlaufenden Stabilitätsprüfung, Listen der Kundenbeanstandungen)

Es wird darauf hingewiesen, dass → *kritische Qualitätsattribute* und Fertigproduktspezifikationen nicht identisch sein müssen. Es kommt durchaus vor, dass für die Patientensicherheit relevante Qualitätsattribute nur auf vorausgehenden Herstellungsstufen geprüft werden[34] oder gar nicht Gegenstand von routinemäßigen Qualitätskontrollen sind.[35] CQAs können sich überdies aus einer besonderen Applikationsart des Arzneimittels ergeben.

Bei der Ermittlung von → *kritischen Prozessparametern* und → *kritischen Materialeigenschaften* der in der Herstellung eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe, Packmittel und Zwischenprodukte soll die Patientenorientierung dadurch hergestellt werden, dass insbesondere untersucht wird, welchen Einfluss Schwankungen dieser Parameter auf die definierten → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels haben.

[34] Einfaches Beispiel: Die Bruchfestigkeit von Filmtabletten wird häufig nur auf der Stufe ‚Tablettenkerne‘ geprüft, da der Einfluss der Filmhülle zu Ergebnisverzerrungen führen kann.

[35] Beispielsweise wird bei Tabletten, die den Wirkstoff in hoher Konzentration enthalten, häufig auf eine routinemäßige Prüfung der Homogenität des Wirkstoffgehaltes (content uniformity) verzichtet, da das Risiko einer Entmischung der Pulvermischung vor der Verpressung als gering eingeschätzt wird. Gerade weil der Parameter nicht Gegenstand der Routineprüfung ist, mag es sich als notwendig erweisen, ihn im Rahmen der → *Validierung* zu adressieren.

b) QRM-Prinzip „auf wissenschaftlicher Erkenntnis und Erfahrung mit dem Prozess beruhend“

Die Sicherstellung dieses Prinzips bedingt einerseits, dass die → *Risikobeurteilung* durch ein geeignetes **Risikomanagementteam** durchgeführt wird.

Um eine ausreichende wissenschaftliche Fundierung der Risikobetrachtungen und die Berücksichtigung vorhandener Erfahrungen zu gewährleisten, sollten z. B. auch folgende Teammitgliedschaften in Betracht gezogen werden:

- Personen, die an Entwicklung, ‚Scale-up‘ und/oder Technologietransfer des gegenständlichen Herstellprozesses beteiligt waren
- Kliniker (soweit es um die Ermittlung von → *kritischen Qualitätsattributen* geht)
- mit den Prozessanlagen vertrautes technisches Personal
- Produktionspersonal, das über Erfahrung mit ähnlichen Herstellprozessen verfügt
- ggf. der Zulassungsinhaber (sofern nicht identisch mit dem Hersteller)
- Lieferanten von kritischen Ausgangsmaterialien/Vorprodukten
- externe Sachverständige

Verwertung von vorhandenem Wissen und Erfahrung setzt andererseits voraus, dass diese Kenntnisse dem Risikomanagementteam **möglichst vollständig zur Verfügung** stehen. Mindestens folgende Informationen sollten vor Beginn einer → *Risikobeurteilung* vorliegen:

- das aktuelle Qualitätsdossier der Zulassung, einschließlich der Angaben zur Entwicklung und der Begründungen von Spezifikationen
- die finalisierte interne Herstellungsvorschrift (‚Master Batch Record‘)
- interne Berichte zu Entwicklung, ‚Scale-up‘, Validierungen im Pilotmaßstab, Produktstabilität, Herstellung von klinischen Prüfpräparaten, Technologietransfer, ggf. schon vorhandene Produktionshistorie
- Beschreibungen der verwendeten Ausrüstung, Nutzeranforderungen dazu

Mögliche Informationslücken (die sich z. B. daraus ergeben, dass nur eine sog. ‚minimale‘ Entwicklung durchgeführt wurde) oder Unsicherheiten bezüglich der Datenqualität (z. B. weil sie nicht in einer qualitätssichernden Umgebung erhoben wurden) sollten frühzeitig als solche identifiziert sein und die sich daraus ergebenden Ungewissheiten bei der → *Risikobeurteilung* berücksichtigt werden.

c) QRM-Prinzip „systematischer Risikomanagementprozess“

Ein systematischer QRM-Prozess setzt zunächst voraus, dass der **Zweck** der → *Risikobeurteilung* eindeutig formuliert ist, z. B.:

- „Ermittlung und Priorisierung der → *kritischen Qualitätsattribute* eines bestimmten Produktes“
- „Ermittlung der Aspekte des jeweiligen Herstellprozesses, die der → *Prozessvalidierung* bedürfen, und der benötigten Tiefe der Validierungsuntersuchungen“
- „Feststellung, ob im Rahmen der fortgesetzten Prozessverifikation zusätzliche Kontrollen erforderlich sind“

- „Feststellung, ob sich durch eine bestimmte Änderung des Prozesses neue Risiken ergeben, die der → *Validierung* bedürfen“
- „Feststellung, ob es neue Risiken in dem von einem anderen Standort übernommenen Herstellprozess gibt, die nicht/nicht ausreichend in der vom anderen Standort erhaltenen → *Validierung* adressiert wurden und deshalb einer Revalidierung bedürfen“

Produkt und Prozess müssen jeweils eindeutig bezeichnet sein (z. B. per Referenzierung auf entsprechende Spezifikationen bzw. Herstellvorschriften).

Der **Ablauf** des QRM-Prozesses sollte erkennbar die Elemente → *Risikoidentifizierung*, → *Risikoanalyse* (Bestimmung der Schwere der identifizierten Risiken) und → *Risikobewertung* beinhalten.

Die → *Risikoidentifizierung* sollte so durchgeführt worden sein, dass die potenziell → *kritischen Qualitätsattribute*, Prozessparameter, Materialeigenschaften und Umgebungsbedingungen mit angemessener Sicherheit vollständig erfasst wurden.

Als Ergebnis der → *Risikoidentifizierung* sollten mögliche Schwachstellen des → *Prozessdesigns* (Risiko hoher Variabilitäten bei kritischen Parametern) und der Routinekontrollstrategie (Risiko der ungenügenden Erfassung/Vermeidung unakzeptabler Prozess- oder Produktqualitätsschwankungen) erkannt und der → *Risikoanalyse* zugeführt werden.

In der → *Risikoanalyse* sollen die identifizierten Risiken hinsichtlich ihrer Risikohöhe (z. B. mittels „Risikoprioritätszahlen“) quantifiziert oder zumindest kategorisiert werden (z. B. „sonstig/schwerwiegend/kritisch“).

Bei der Bestimmung einer Risikohöhe sollte auch die Fähigkeit der zugehörigen Routinekontrollmaßnahmen (z. B. Inprozesskontrollen) abgeschätzt werden, das Risiko zu erkennen und/oder zu mindern.

Unsicherheiten der Einstufung aufgrund von Wissenslücken, fraglicher Datenqualität o. ä. sollten als solche in der → *Risikoanalyse* kenntlich gemacht werden.

In der → *Risikobewertung* soll für jedes analysierte Risiko festgestellt werden, ob Validierungsbedarf besteht und ggf. wie eingehend das betreffende Risiko adressiert werden sollte. Bei der Festlegung sollten Unsicherheiten über die Datenlage angemessen berücksichtigt werden. Die → *Risikobewertung* sollte als Vorlage zur Aufstellung des Validierungsplans geeignet sein.

Es sollte auch erkennbar sein, für welche Parameter keine → *Validierung* für erforderlich gehalten wird, ggf. inkl. Begründung, soweit die Bewertung für pharmazeutisch Vorgebildete nicht selbsterklärend ist.

d) QRM-Prinzip „Grad des Aufwandes im Einklang mit dem Grad des Risikos“

Die Methoden und Werkzeuge, die zur → *Risikobeurteilung* eingesetzt wurden, sollten in Abhängigkeit von der Kritikalität des betrachteten Herstellprozesses ausgewählt worden sein.

Formalere - und damit aufwändigere, aber die Gefahr von Fehleinschätzungen mindernde - Methoden sind insbesondere in folgenden Fällen erforderlich:

- hohe Kritikalität des Produktes (z. B. Präparate mit geringer therapeutischer Breite, Biotechnologika)

- Neuartigkeit des Produktes und/oder des Herstellprozesses für den Standort (→ geringe klinische bzw. technische Erfahrung)
- hohe Komplexität der Herstellung (→ viele Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen Parametern; daraus resultierend ein eingeschränktes Prozessverständnis)
- in großen Mengen hergestellte Präparate (→ mögliche Gefährdung großer Patientenzahlen durch unerkannte Qualitätsdefekte; → mögliche Akkumulation negativer Qualitätseffekte bei chronischen Therapien)

Für die → *Risikoidentifizierung* sollten bei in diesem Sinne kritischen Präparaten Methoden eingesetzt werden,

- die eine hohe Wahrscheinlichkeit bieten, dass keine potenziellen Risiken übersehen werden
- mit denen auch Risiken durch Wechselwirkungen zwischen Parametern erkannt werden können
- mit denen auch Risiken erkannt werden, die über mehrere Prozessstufen akkumulieren können[36]

Umgekehrt kann dies bei therapeutisch unkritischen Präparaten, die auf einfache, im Prinzip bekannte und verstandene Weise hergestellt werden, bedeuten, dass auch informelle Methoden zur → *Risikoidentifizierung* (z. B. Brainstorming anhand von ‚Process maps') ausreichen.

Auch bei der → *Risikoanalyse* kann es ausreichen, dass ein aus erfahrenen Experten zusammengesetztes Risikomanagementteam mit nichtformalisierten Risikomanagement-Werkzeugen (z. B. ‚Preliminary Hazard Analysis', PHA) lediglich eine Kategorisierung der identifizierten Risiken als „kritisch" und „nicht kritisch" vornimmt.

Bei kritischen Präparaten hingegen (s. o.) sind formale Analyseverfahren anzuwenden, die einen hohen Grad an Sicherheit bieten, dass die vorgenommenen Risikoeinstufungen, Priorisierungen und ggf. Risikofilterungen im Hinblick auf die Patientengesundheit angemessen sind (z. B. FMEA, HACCP, FTA).

e) QRM-Prinzip "Risikobeurteilung eingebunden in das QM-System der Firma"

Für Risikomanagementprozesse und ihre Teilphasen gelten in gleicher Weise wie für alle qualitätsrelevanten Abläufe die allgemeinen Anforderungen an das Dokumentenmanagement, an die Änderungskontrolle, an den Umgang mit ungeplanten Abweichungen von Vorgaben, an die Sicherstellung der Datenintegrität, an die Rückverfolgbarkeit und an die Aufsicht durch die Qualitätssicherungseinheit.

Der Ablauf des Risikomanagementprozesses, die Einhaltung der firmeninternen Regelungen zum → *Qualitätsrisikomanagement* und zur → *Prozessvalidierung*, die verwendete Wissensbasis, getroffene Bewertungen und gezogene Schlussfolgerungen sollten für pharmazeutisch Vorgebildete anhand der Dokumentation nachvollziehbar sein.

[36] Beispiel Dissolution (CQA) bei einer modifiziert freisetzenden Filmtablette: Qualitätseinbußen können additiv (u. a.) durch Variabilitäten der Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes, der Granulattrocknung, der Zumischung des Gleitmittels, des Pressdruck bei der Tablettierung und der Führung des Coatingprozesses entstehen.

Sachgerecht durchgeführte Risikomanagementprozesse setzen voraus, dass das zu dem untersuchten Herstellungsprozess vorhandene Wissen umfassend in die Betrachtungen eingeflossen ist.

2.5.9 Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen

Initiale → *Prozessvalidierungen* sind grundsätzlich so zu planen, dass das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erst beginnt, wenn die → *Prozessvalidierung* abgeschlossen ist (→ *prospektive Validierung*).

Eine → *begleitende* (‚concurrent') Validierung ist nur in Ausnahmefällen möglich (Details siehe Abschnitt 2.5.12), eine **retrospektive** Validierung ist nicht mehr statthaft.

Unabhängig von dem gewählten Validierungsansatz sollten aus einem Validierungsplan (‚validation protocol') folgende Informationen hervorgehen:

- genaue Bezeichnung des Produktes und des Herstellprozesses, der validiert werden soll (Dokument-Nummern der Spezifikationen und der Herstellvorschrift/des Master Batch Records)[37]
- personelle Verantwortlichkeiten
- Anlass der → *Prozessvalidierung*
- ggf. Nennung der Verpflichtungen aus der Zulassung, die zu berücksichtigen sind (z. B. ‚Process Validation Scheme', sog. ‚Follow-up'-Stabilitätsprüfungen)
- Angabe, inwieweit beabsichtigt ist, Validierungschargen für den Verkehr freizugeben
- Herangehensweise prospektiv oder begleitend
  - ggf. Begründung für die → *begleitende Validierung* (Hinweise zur Zulässigkeit siehe Abschnitt 2.5.12)
- Art des Validierungsansatzes (traditionell, fortgesetzte Prozessverifikation oder Hybrid; siehe Abschnitt 2.3)
- Angabe der → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels
  - inkl. Quellenangabe der Information
- Angabe der → *kritischen Prozessparameter* und → *kritischen Materialeigenschaften* von Ausgangsmaterialien, Packmitteln und Zwischenprodukten
  - inkl. Quellenangabe der Information
- Dokument-Nr. der → *Risikobeurteilung*, auf der das Validierungsdesign beruht (sofern die → *Risikobeurteilung* nicht im Validierungsplan selbst enthalten ist)
- Anzahl der ‚Validierungschargen', die aufeinanderfolgend hergestellt und geprüft werden sollen
  - inkl. Begründung der Chargenanzahl; ggf. Angabe, wenn ein → *‚Bracketing'*-Ansatz vorgesehen ist, ebenfalls inkl. Begründung (inhaltliche Erwartung hierzu siehe Abschnitt 2.5.9.1)
  - ggf.[38] inkl. Angabe der vorgesehenen Chargengrößen (siehe Abschnitt 2.5.9.2)

[37] Sofern ein → *‚Bracketing'*-Ansatz gewählt wird, sind alle Produkte und Prozesse zu bezeichnen, für die die → *Validierung* gelten soll.

- Bezeichnung der für die Herstellung genutzten Räumlichkeiten und Ausrüstung (soweit nicht aus Herstellungsvorschrift/‘Master Batch Record‘ hervorgehend)
- Angaben zur Erfüllung der Voraussetzungen für die → *Validierung* (vgl. Abschnitt 2.5.7)
  - Qualifizierungsstatus der Lieferanten von Ausgangsmaterialien
  - Kalibrierungs- und Qualifizierungsstatus der zu verwendenden Ausrüstung (Produktion und QC)
  - Validierungsstatus der zu verwendenden qualitätsrelevanten IT-Systeme
  - Validierungsstatus der zu verwendenden Prüfmethoden
- Verfahren zur Simulation der Routinebedingungen bei der Herstellung der Validierungschargen (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.3)
- Art und Umfang der zusätzlich zu den Routinekontrollen vorgesehenen Prüfungen (Probenuntersuchungen, Datenerfassungen, Datenauswertungen; inhaltliche Erwartungen hierzu siehe Abschnitt 2.5.9.4)
- detaillierter Probenahmeplan für die zusätzlichen Untersuchungsmuster (ggf. als separates Dokument)
  - Art der Proben, Häufigkeit und Zeitpunkte, Probenahmeverfahren (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.5)
- zu verwendende Prüfmethoden für die Untersuchung von Validierungsmustern/zu verwendende Verfahren für zusätzliche Datenerfassungen
- Verfahren zur Auswertung der erhobenen Daten
  - inkl. Berücksichtigung der durch die Routinekontrollen anfallenden Daten
  - ggf. inkl. Angabe der verwendeten statistischen Methoden
- Akzeptanzlimits für die durchgeführten zusätzlichen Prüfungen, inkl. Begründung (inhaltliche Erwartungen siehe Abschnitt 2.5.9.6)
- Angaben zur Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Validierungsläufe, inkl. Sicherstellung der Datenintegrität und Umgang mit evtl. vorfallenden Abweichungen von den Vorgaben (soweit nicht bereits in einer Standardverfahrensanweisung geregelt)
- ggf. Anweisungen zur Berichterstattung nach Abschluss der → *Validierung* (siehe Abschnitt 2.5.11)
- Genehmigung des Validierungsplans durch verantwortliche Personen

An einzelne Aspekte des Validierungsplans sind inhaltliche Erwartungen geknüpft, die im Folgenden erläutert werden.

2.5.9.1 Anzahl der Validierungschargen, ‚Bracketing‘

Die Anzahl der Validierungschargen ist risikobasiert festzulegen und schriftlich zu begründen.

[38] Sofern die Herstellungsvorschrift einen Chargengrößenbereich zulässt oder wenn eine von der kommerziellen Chargengröße abweichende Chargengröße der Validierungschargen vorgesehen ist

Bei initialen Validierungen sollten je nach gewähltem Validierungsansatz die in Abschnitt 2.3.2 (traditionelle Validierung) bzw. 2.3.3 (kontinuierliche Prozessverifikation) genannten Regeln beachtet werden.

Ein evtl. verfolgtes → *‚Bracketing'*-Konzept (vgl. Abschnitt 2.5.4) ist ebenfalls zu begründen und ggf. um ein geeignetes Programm zur ‚fortgesetzten Prozessverifikation' (vgl. Abschnitt 2.5.13) zu ergänzen.

Im Falle von erneuten Validierungen nach Änderungen von Herstellprozessen oder bei Übernahme von Prozessen von anderen Produktionsstätten sollten die Hinweise in Abschnitt 2.5.14 beachtet werden.

Bei allen Überlegungen zur Festlegung der Anzahl geprüfter Chargen sollte das Ziel sein, durch die → *Validierung* eine ausreichende Datengrundlage für die Schlussfolgerung zu schaffen, dass mit Aufnahme der Routineproduktion der Prozess im ‚Zustand der Beherrschung' (→ *‚state of control'*) ist.

Es ist akzeptiert, dass das in einer initialen → *Prozessvalidierung* mit einer begrenzten Anzahl Chargen gewonnene Wissen um die Qualitätsfähigkeit des Prozesses unter Umständen noch nicht ausreicht, von Beginn an einen → *‚state of control'* sicherzustellen.

Die Chargenanzahl sollte jedoch mindestens so hoch sein, dass Gewissheit darüber erzielt werden kann, dass die ersten nach Abschluss der → *Validierung* für den Verkehr freigegebenen Chargen zumindest mit Hilfe zusätzlicher Kontrollen im Rahmen der ‚fortgesetzten Prozessverifikation' mit hoher Sicherheit eine nachgewiesen ausreichende Produktqualität aufweisen werden.

2.5.9.2 Chargengröße der Validierungschargen

Die → *Prozessvalidierung* ist grundsätzlich im kommerziellen Maßstab durchzuführen.

Sofern das zugelassene Herstellungsverfahren einen Chargengrößenbereich vorsieht, sind die Prinzipien des → *‚Bracketing'* anzuwenden (siehe Abschnitte 2.5.4 und 2.5.9.1).

Im Falle einer → *kontinuierlichen Herstellung* sollte die Chargengröße in Anlehnung an die in der Zulassung gegebene Definition einer Charge festgelegt werden.

2.5.9.3 Simulation der Routinebedingungen bei der Herstellung der Validierungschargen

Die Herstellung der Validierungschargen soll möglichst unter Bedingungen durchgeführt werden, die für die zukünftige Routineproduktion typisch sind. In der Routine zu erwartende Variationen sollen möglichst weitgehend in der → *Validierung* abgebildet werden.

Das bedeutet zunächst, dass die Herstellung der Validierungschargen **durch Produktionspersonal** erfolgen soll, das später auch mit der Routineherstellung befasst sein wird.

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen von Forschungs- und Entwicklungsabteilungen sollen bei Bedarf lediglich unterstützend tätig werden.

Sogenannte **‚Challenge-Tests'** (Prüfungen unter gemäß Herstellungsanweisung noch zulässigen Randbedingungen) können hilfreich sein. Es sollen jedoch keine sogenannten ‚edge of failure'-Experimente (Versuche mit einem hohen Risiko des Chargenverlustes)

durchgeführt werden (davon ausgehend, dass → *‚Proven Acceptable Ranges‘* (PAR)[39] und ggf. → *‚Design Spaces‘* bereits im Rahmen der Entwicklung des Prozesses ermittelt wurden).

Planbare Variationen der Herstellungsbedingungen sollen nach Möglichkeit im Vorhinein im Validierungsplan festgelegt werden. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Verbindlichkeit sollten z. B. folgende Aspekte in Betracht gezogen werden:

- Einsatz verschiedener Chargen des Wirkstoffes und ggf. von anderen Ausgangsmaterialien
- Einsatz verschiedener Maschinen (sofern für einen Prozessschritt aus mehreren vorhandenen ausgewählt werden kann)
- Variationen von Prozessparametern, für die in der Herstellungsvorschrift zulässige Einstellbereiche angegeben sind[40]
- Variationen von Stand- und Haltezeiten von bereitgestellten Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten
- Variationen der Umgebungsbedingungen (z. B. Temperatur, rel. Luftfeuchte)
- wenn für die Routineherstellung ein Mehrschichtbetrieb vorgesehen ist: Herstellung in verschiedenen Schichten einschließlich der Nachtschicht

Soweit Variationen der Herstellungsbedingungen nicht im Vorhinein planbar sind (z. B. weil sie vom Außenklima abhängig sind), sollten sie zumindest während der Herstellung erfasst und im Validierungsbericht bewertet werden, wie weitgehend das in der Routine erwartbare Spektrum simuliert werden konnte.

2.5.9.4 Art und Umfang der zusätzlichen Prüfungen

Es wird davon ausgegangen, dass die für die Routineproduktion ohnehin vorgesehenen Prüfungen auch für die Validierungschargen ausgeführt werden.

Die darüber hinausreichenden Prüfungen sollen basierend auf dem Ergebnis der → *Risikobeurteilung* festgelegt werden (vgl. Abschnitt 2.5.8) und helfen, potenzielle Lücken in der Routinekontrollstrategie aufzudecken.

Es sollten die Schwankungen der kritischen Prozess- und Qualitätsparameter sowohl innerhalb einer Charge als auch die von Charge zu Charge (Intra- als auch Interchargenvariabilitäten) erfasst werden.

Es kann sich um Prüfungen handeln, die ohnehin in der Routineherstellung vorgesehen sind, aber in größerer Häufigkeit vorgenommen werden, oder auch um Prüfungen, die in der Routine gar nicht vorkommen.

Prüfungen können dabei sein:

- physikalisch-chemische, biologische, mikrobiologische oder sensorische Untersuchungen auf verschiedenen Herstellungsstufen

---

[39] Unter einem PAR wird ein definierter Toleranzbereich eines Prozessparameters verstanden, für den nachgewiesen ist, dass ein Prozess, der in diesem Bereich ausgeführt wird während alle anderen Parameter konstant gehalten werden, ein Produkt hervorbringt, das die Qualitätskriterien erfüllt (vgl. ICH Q8(R2) Part II/Glossary)

[40] z. B. min - max. Tablettiergeschwindigkeiten (wenn zuvor als → *kritischer Prozessparameter* identifiziert worden)

- einschließlich Haltbarkeits- und Standzeitprüfungen[41]

- Datenerfassungen von Prozess- und Umgebungsparametern
- Datenauswertungen (z. B. Zählungen bestimmter Vorkommnisse, Berechnungen von statistischen Parametern zur Prozesslage und -streuung, Trendermittlungen, Chargenvergleiche)

Soweit nicht bereits aus der → *Risikobeurteilung* (Abschnitt 2.5.8) ableitbar, sollte die Rationale für Art und Umfang der Prüfungen erläutert werden.

Wenn außer den Routinekontrollen keine weiteren Prüfungen vorgesehen werden, sollte auch dies begründet werden.

Ist eine → *begleitende Validierung* vorgesehen (Freigabe von einzelnen Validierungschargen vor Abschluss der Validierung), sind ggf. weitere Prüfungen an den betroffenen Chargen erforderlich. Der Prüfumfang ist festzulegen und ebenfalls zu begründen.

2.5.9.5 Probenahmeplan

Alle Proben, die im Rahmen einer Routineherstellung gemäß Standardvorgaben genommen werden, sollen auch im Zuge der Herstellung der Validierungschargen gezogen und untersucht werden.

Für die gemäß Validierungsplan vorgesehenen zusätzlichen Probenuntersuchungen sind die Art der zu entnehmenden Proben, ihre Anzahl, Zeitpunkte ihrer Entnahme und ggf. das Probenahmeverfahren[42] in einem Plan (der Teil des Validierungsplans oder ein selbständiges Dokument sein kann) festzulegen.

Die Probenahme ist in einer Weise zu dokumentieren, aus der erkenntlich wird, ob die Vorgaben eingehalten wurden. Aus diesem Grund wird der Probenahmeplan häufig als Protokollvorlage gestaltet.

Die Probenahmeschemata sollten an den Untersuchungszweck angepasst sein und eine hohe Wahrscheinlichkeit bieten, dass auch in der Routine potenziell vorkommende → *‚worst cases‘* erfasst werden. Zum Beispiel sollten folgende Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden:

- bei Prüfung der Homogenität, z. B. des Gehalts von Pulverabfüllungen und -verpressungen keine Zufallsstichprobe aus der Gesamtmenge, sondern maschinenlaufzeitbezogene Probenahme, um Entmischungstrends erfassen zu können
- bei Sterilisationen inkl. Beprobung von zuvor identifizierten cold und hot spots (Orte mit der niedrigsten bzw. höchsten Sterilisationstemperatur)
- Erfassung potenzieller Feuchtigkeitsnester bei Granulaten
- Abfüllungen und Tablettierungen inkl. Anlauf- und Auslaufphasen, Unterbrechungen

[41] auch von Zwischenprodukten (z. B. abgefüllte Parenteralia vor der terminalen Sterilisation, Sprühlösungen für Granulations- oder Filmcoatingprozesse); Es gibt zudem Qualitätsattribute des Fertigarzneimittels, die nicht unmittelbar relevant für den Patientenschutz sind (z. B. Wassergehalt), die aber Einfluss auf das Stabilitätsverhalten des Produktes haben und insofern trotzdem als → *kritische Qualitätsattribute* angesehen werden müssen → diese CQAs sind bei der Festlegung des Validierungsdesigns zu berücksichtigen und ggf. entsprechende Haltbarkeitsprüfungen vorzusehen.

[42] z. B. besondere Vorkehrungen bei der Entnahme von Proben für mikrobiologische Untersuchungen, bei Mischhomogenitätsproben von Pulvern zur Vermeidung von Entmischungen

- bei Proben, die für die Überprüfung der mikrobiologischen Qualität gezogen werden, sollten die maximale Prozessdauer, maximale Haltezeiten von Zwischenprodukten berücksichtigt werden

2.5.9.6 Festlegung von Akzeptanzkriterien

→ *Akzeptanzkriterien* für Ergebnisse von zusätzlichen Prüfungen, die im Rahmen der → *Validierung* ausgeführt werden, sollen risikobasiert festgelegt und begründet werden.

‚Risikobasiert' bedeutet, dass die Akzeptanzlimits umso enger gefasst werden sollten, je kritischer ein betroffenes Qualitätsattribut für die Patientengesundheit ist und/oder je stärker ein CQA durch Variationen eines betrachteten Herstellungsparameters beeinflusst wird.

2.5.10 Durchführung von Prozessvalidierungen

→ *Prozessvalidierungen* sind entsprechend den Vorgaben des QS-Systems, des → *Validierungsmasterplans* und des produktspezifischen Validierungsplans vollständig auszuführen und zu dokumentieren. Die Einhaltung der Vorgaben muss aus der Dokumentation nachvollziehbar sein. Protokollierte Daten müssen ggf. auf ihre Rohdaten (z. B. elektronische log files) rückführbar, (z. B. statistische) Berechnungen müssen methodisch und zahlenmäßig nachprüfbar sein.

Abweichungen von den Vorgaben sind zu dokumentieren und zu untersuchen, um eine Bewertung zu ermöglichen.

2.5.11 Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung

Nach Abschluss der → *Validierung* ist ein Validierungsbericht zu erstellen, der zumindest folgende Angaben enthalten sollte:

- genaue Bezeichnung des Produktes und des Prozesses, der validiert wurde (bzw. – im Falle von → *‚Bracketing'* – der Prozesse, für die die → *Validierung* gilt)
- Bezeichnung des Validierungsplans, auf den sich der Bericht bezieht
- Feststellung, ob die → *Validierung* plangemäß ausgeführt wurde, ggf. welche Abweichungen es gegeben hat
  - inkl. Feststellung, inwieweit alle vorgelagerten Qualifizierungen und (Methoden-, Computer-)Validierungen vollständig ausgeführt waren
  - ggf. separate Feststellung, ob Zulassungsvorgaben zur → *Validierung* eingehalten wurden
- Bezeichnung der Validierungschargen, die hergestellt und geprüft wurden (zur eindeutigen Identifizierung ggf. Angabe der Dokument-Nummern der Herstellungsprotokolle)
- kurzer Bericht über die Herstellung, insbesondere im Hinblick auf vorgefallene Besonderheiten und inwieweit es gelungen ist, Routinebedingungen zu simulieren
- Zusammenstellung und Auswertung aller erhobenen Daten, inkl.

  - Ergebnisse der Routinekontrollen (für die → *Validierung* relevante Freigabedaten der Ausgangsmaterialien, Inprozesskontrollen, Freigabeuntersuchungen, Umgebungsmonitoring, u. a.)
  - Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen gemäß Validierungsplan
  - Angabe der Datenquellen (Referenznummern der Dokumente, wo die Originaldaten zu finden sind)
  - Feststellung, inwieweit die vorgegebenen → *Akzeptanzkriterien* eingehalten wurden
- Bewertung der Validierungsergebnisse, inkl. Begründung
  - inkl. wissenschaftlich fundierte Bewertung jeder vorgefallenen Abweichung im Hinblick darauf, welchen Einfluss sie auf die Gesamtbewertung hat
- Entscheidung, ob der Herstellungsprozess zur Verwendung frei ist
- Angabe, inwieweit Validierungschargen für den Verkehr freigegeben werden sollen/bereits freigegeben worden sind
- Empfehlung spezifischer Maßnahmen zur Sicherstellung des validierten Status des Prozesses, z. B.:
  - für erforderlich gehaltene Anpassungen von Spezifikationen, Herstell- und/oder Prüfvorschriften
  - (inkl. Kommentierung, inwieweit diese Änderungen wiederum einer erneuten → *Validierung* bedürfen)
  - für erforderlich gehaltene (zusätzliche) Prüfungen im Rahmen der ‚fortgesetzten Prozessverifikation'
  - Weiterverfolgung von noch laufenden Stabilitätsprüfungen[43]
- Genehmigung des Berichtes durch verantwortliche Personen

2.5.12 Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen

Validierungschargen können nach Abschluss der → *Validierung* zum Inverkehrbringen freigegeben werden, sofern dies zuvor im → *Validierungsmasterplan* vorgesehen war und wenn alle sonstigen Voraussetzungen für eine Zertifizierung durch die Sachkundige Person gegeben sind.

Eine Chargenfreigabe vor Abschluss der → *prospektiven Validierung* soll normalerweise nicht erfolgen, da zu solch einem Zeitpunkt noch keine Aussage zur Validität des Herstellungsprozesses (z. B. Interchargenvariabilität) gemacht werden und somit die GMP-Konformität der Herstellung nicht bestätigt werden kann.

Eine vorzeitige Chargenfreigabe (begleitende Vorgehensweise) kann ausnahmsweise in Betracht gezogen werden, wenn eine Abwägung der Vorteile für den Patienten (Sicherstellung der Versorgung) und der Risiken für die Patientengesundheit durch die nicht ab-

[43] Ein Herstellungsprozess kann für die Verwendung freigegeben werden, auch wenn im Rahmen der Validierung gestartete Stabilitätsprüfungen noch nicht abgeschlossen sind, wenn die bisher angefallenen Daten keinen Hinweis auf negative Trends geben und wenn (ggf. anderweitig) ausreichende Belege für festgesetzte Haltezeiten und Haltbarkeitsfristen vorhanden sind.

geschlossene → *Validierung* zu einem für den Patienten deutlich positiven Ergebnis kommt.

Die Absicht, Chargen vor Abschluss der → *Validierung* freizugeben, ist zu begründen, durch dazu autorisiertes Personal zu genehmigen und im → *Validierungsmasterplan* kenntlich zu machen.

Es sind ggf. zusätzliche Daten zu erzeugen, um eine Chargenfreigabe trotz fehlender → *Validierung* pharmazeutisch rechtfertigen zu können. Diese und alle sonstigen im Rahmen der Validierung bis dahin erzeugten Daten müssen berichtet werden und der zuständigen Sachkundigen Person zur Zertifizierung vorliegen.

Eine Chargenfreigabe ist umso eher zu rechtfertigen, je mehr sie wissenschaftlich fundiert, auf Prozessverständnis und auf Erfahrung mit dem Prozess gestützt ist.

In diesem Sinne ist die Freigabe von Validierungschargen, die im Rahmen einer kontinuierlichen Prozessverifikation hergestellt wurden, tendenziell eher zu rechtfertigen, als die Freigabe von Chargen, die im Rahmen einer traditionellen → *Validierung* produziert wurden.

In gleicher Weise kommen Validierungschargen, deren Herstellprozess nur wenig von anderen Prozessen abweicht, für die bereits eine umfangreiche positive Produktionshistorie vorliegt, tendenziell eher für eine vorzeitige Freigabe in Betracht als Chargen, über deren Herstellungsprozess noch wenige Kenntnisse vorliegen.

Für eine Risikoabwägung ist andererseits bedeutsam, inwieweit die vorzeitige Freigabe zur Sicherstellung der Patientenversorgung erforderlich ist, inwieweit es sich bei dem betreffenden Präparat um ein essenzielles Arzneimittel handelt und inwieweit es durch andere Präparate oder therapeutische Maßnahmen substituierbar ist.

2.5.13 Fortgesetzte Prozessverifikation (‚ongoing process verification')

Eine fortgesetzte Prozessverifikation (im Folgenden OPV abgekürzt) ist für jeden Herstellungsprozess beginnend mit dem Abschluss der initialen → *Prozessvalidierung* über den gesamten → *Lebenszyklus* bis zur Einstellung der Herstellung durchzuführen.

Die Pflicht zur OPV besteht unabhängig davon, nach welchem Ansatz die initiale → *Validierung* durchgeführt wurde.

Die OPV ist an die Stelle der periodischen Revalidierung getreten und soll sicherstellen, dass sich der Herstellungsprozess jederzeit im ‚Zustand der Beherrschung' (→ *‚state of control'*) befindet.

→ *‚State of control'* bedeutet, dass die Gesamtheit der Kontrollen, die im Zusammenhang mit der Routineherstellung durchgeführt werden, eine angemessene → *Prozessleistung* und Produktqualität bewirken. ‚Angemessen' ist eine → *Prozessleistung*, wenn kritische Produkteigenschaften, Prozessparameter und Eigenschaften von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten nur in einem vordefinierten Rahmen streuen.

Um Auskunft über die → *Prozessleistung* zu erhalten, ist ein **Monitoringprogramm** zu etablieren, mit dem die Produktqualität verfolgt und mögliche Prozesstrends erkannt werden können. Dieses Monitoringprogramm ist auf eine → *Risikobeurteilung* zu stützen und schriftlich (analog einem → *Validierungsmasterplan* - vgl. Abschnitt 2.5.9) festzulegen.

In dem Monitoringplan ist auch festzulegen, wie häufig über die Ergebnisse des Programms zu berichten ist. Die Berichtsintervalle sind risikobasiert so zu definieren, dass

Erkenntnisse aus dem Programm, die die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Wiederherstellung des → *‚state of control‘* nahelegen, rechtzeitig bekannt werden.

Die → *Risikobeurteilung* zur Festlegung des Programms ist analog der Beschreibung in Abschnitt 2.5.8 QRM-konform und mit Fokus auf → *kritische Qualitätsattribute*, Prozessparameter und Materialeigenschaften auszuführen.

Als Wissensgrundlage sind außer den Entwicklungsinformationen die Ergebnisse der initialen → *Validierung* und - soweit schon vorhanden - der Produktionshistorie zu verwenden.

Ziel der Risikobetrachtung muss sein, die Parameter zu identifizieren, die einem fortgesetzten Monitoring unterzogen werden sollen, weil sie potenzielle Quellen von Beeinträchtigungen der → *Prozessleistung* und/oder der Produktqualität sind.

Die Risikobetrachtung kann ergeben, dass neben der Auswertung routinemäßig ohnehin erzeugter Daten auch zusätzliche Kontrollen (Probenuntersuchungen, Erhebungen von Prozessdaten, Intensivierungen von Routinekontrollen) erforderlich sind.

Die Notwendigkeit für zusätzliche Kontrollen kann sich umso eher ergeben, je weniger Informationen aus Entwicklung, → *Validierung* und bisheriger Routineherstellung über den Prozess bekannt sind.

Das Monitoringprogramm soll geeignet sein, sowohl allmähliche Verschlechterungen der → *Prozessfähigkeit* als auch besondere Streuungsursachen zu erkennen, denen der Prozess anfänglich noch nicht ausgesetzt gewesen war oder die aus anderen Gründen noch nicht als solche erkannt worden und deshalb noch nicht in der Routinekontrollstrategie berücksichtigt sind. Es sind insbesondere **Trendbetrachtungen** anzustellen, um diese Fehlerquellen und Schwächen der Routinekontrollstrategie auszumachen.

Der **Aufwand** für das Monitoringprogramm soll dem Risiko des Produktes, individueller Qualitätsattribute und Prozessparameter für die Patientensicherheit angemessen sein.

Je verlässlichere Aussagen benötigt werden, desto eher ist es erforderlich, → *Prozessleistung* und Produktqualität mittels **statistischer Methoden und Kennzahlen** zu erfassen.

Über die Ergebnisse der OPV sind periodische **Berichte** zu verfassen, in denen auch dazu Stellung genommen wird, ob

- Verbesserungen des → *Prozessdesigns* (z. B. Beseitigung festgestellter Störquellen) und/oder der Routinekontrollstrategie erforderlich sind
- Änderungen des OPV-Monitoringplanes oder der darin vorgesehenen Berichtsintervalle vorgenommen werden sollten

Ergebnisse des OPV sollen auch zur Bestätigung des Validierungsstatus des betrachteten Prozesses in Berichten zur regelmäßigen Produktqualitätsüberprüfung (PQR) verwendet werden.

2.5.14 Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers

Als signifikant bewertete Änderungen an Herstellprozessen und die Übernahme von validierten Herstellprozessen von einer anderen Produktionsstätte (auch wenn sie sich auf dem gleichen Betriebsgelände befindet) erfordern eine erneute → *Validierung* des Prozesses.

Bei Technologietransfers von anderen Produktionsstätten ist zunächst zu prüfen, inwieweit diese 1:1 erfolgen oder mit weiteren Änderungen (z. B. von Gerätedesigns) verbunden sind.

Die grundsätzlichen Regelungen zur initialen → *Validierung* - z. B. zur Erfassung im → *Validierungsmasterplan*, zur → *Risikobeurteilung*, zur Planung, Durchführung und Berichterstattung, zur Verkehrsfreigabe von Validierungschargen - gelten auch für die erneute → *Validierung* (vgl. Abschnitte 2.5.6 bis 2.5.12).

Genehmigungs- und Anzeigepflichten der beabsichtigten Änderungen gegenüber Zulassungsbehörden sind ebenfalls zu beachten. Änderungen innerhalb eines zugelassenen → *‚Design Spaces‘* sind nicht zulassungspflichtig.

Je nachdem, inwieweit relevante Informationen aus der bisherigen Produktionshistorie zur Verfügung stehen, kann die → *Risikobeurteilung* zu dem Ergebnis führen, dass gegenüber der initialen → *Validierung* ein mehr oder weniger stark reduzierter Umfang bei der erneuten → *Validierung* ausreichend ist. Auch eine Prüfung von weniger als drei Validierungschargen, ein → *‚Bracketing‘*-Ansatz und eine → *begleitende Validierung* können in Betracht kommen, insbesondere wenn die erneute → *Validierung* um geeignete zusätzliche Prüfungen im Rahmen der fortgesetzten Prozessverifikation ergänzt wird und so die Wirkung der Änderungen auf den → *‚state of control‘* des Herstellprozesses überwacht wird.

Auch im Falle von Prozessänderungen oder Technologietransfers ist zu prüfen, ob begleitende Stabilitätsprüfungen von hergestellten Validierungschargen erforderlich sind.

Die Einstellung einer Herstellung (damit Beendigung des → *Lebenszyklus* des betreffenden Prozesses) ist im → *Validierungsmasterplan* zu erfassen.

2.6 Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle

→ *Kontrollstrategien* für Herstellungsprozesse, die auf → *‚Quality-by-Design‘*-Elementen beruhen, und in der Folge die kontinuierliche Prozessverifikation (→ *‚continuous process verification‘*) als Validierungsansatz werden noch vergleichsweise selten genutzt.[44]

Diese Elemente - → *‚Design Space‘*, → *prozessanalytische Technologie* (PAT), multivariate → *statistische Prozesslenkung* (SPC) und → *‚Realtime Release Testing‘* (RTRT) - werden hier ‚QbD-basiert‘ genannt, weil ihre Nutzung ein vertieftes Verständnis des Herstellungsprozesses erfordert, das nicht im Rahmen einer „minimalen“ Entwicklung, sondern nur mittels eines QbD-Ansatzes bei der Prozessentwicklung erworben werden kann (vgl. Abschnitt 2.2.2 zu den Unterschieden der Entwicklungsansätze).

Im Folgenden wird zu jedem dieser QbD-Elemente eine Kurzbeschreibung gegeben, wobei der SPC wegen ihres größeren Verbreitungsgrades und diverser Parallelen zur herkömmlichen Herangehensweise an Entwicklung und → *Validierung* etwas mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird. Diese Beschreibungen dienen allein der Orientierung und bilden keine Handlungsgrundlage für die GMP-Inspektion dieser Systeme. Die hier zur Vereinfachung vorgenommene Trennung der Elemente spiegelt auch nicht wider, dass sie de facto stark miteinander verflochten sind und in der Praxis kaum isoliert betrachtet werden können.

[44] Im September 2014 wurde ein Concept Paper zur Erstellung einer ICH-Guideline Q12 ‚Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management‘ verabschiedet, mit dem die bisherigen Hinderungsgründe beseitigt werden sollen.

2.6.1 ‚Design Space'

Das Konzept der → *‚Design Spaces'* beruht auf der Erkenntnis, dass → *kritische Qualitätsattribute* eines Arzneimittels in der Regel[45] nicht von einzelnen Herstellungsparametern alleine beeinflusst werden, sondern dass das Zusammenwirken mehrerer Parameter die Streuung der CQAs bewirkt, wobei sich die Herstellungsfaktoren oft auch noch gegenseitig beeinflussen.

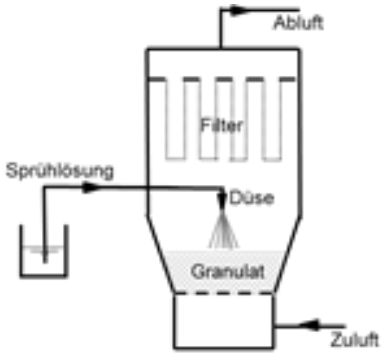
Nur selten ist es also gerechtfertigt, Einstellungsgrenzen für einen Herstellungsparameter (z. B. minimale und maximale Mischdauer) isoliert festzulegen, ohne den Zusammenhang mit anderen Parametern (hier z. B. Partikelgröße des Wirkstoffes, Drehzahl oder Füllgrad des Mischers) mit zu betrachten.

Ein → *‚Design Space'* (DS) ist eine mehrdimensionale Kombination solcher Parameter (Prozessparameter u./o. Eigenschaften von eingesetzten Materialien), für die im Rahmen der Entwicklung gezeigt wurde, dass die Spezifikationsgrenzen der → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels eingehalten werden, wenn die Einstellungen aller Herstellungsparameter sich in dem durch den DS festgelegten Bereich bewegen.

Ein **Beispiel** mag dies verdeutlichen:

Für eine Sprühgranulation im Wirbelschichtgerät (s. nebenstehende Zeichnung) wurde im Rahmen der Entwicklung festgestellt, dass ein geeignetes Granulat resultiert, wenn die drei Parameter Zulufttemperatur, Sprührate und Zerstäubungsdruck sich beliebig kombiniert im nachfolgend angegebenen Bereich bewegen:

Zulufttemperatur Zt: 38-42°C │ Sprührate Sr: 50-80 g/min │ Zerstäubungsdruck Zd: 3.0-6.0 bar



Der → *‚Design Space'* lässt sich dreidimensional grafisch darstellen:

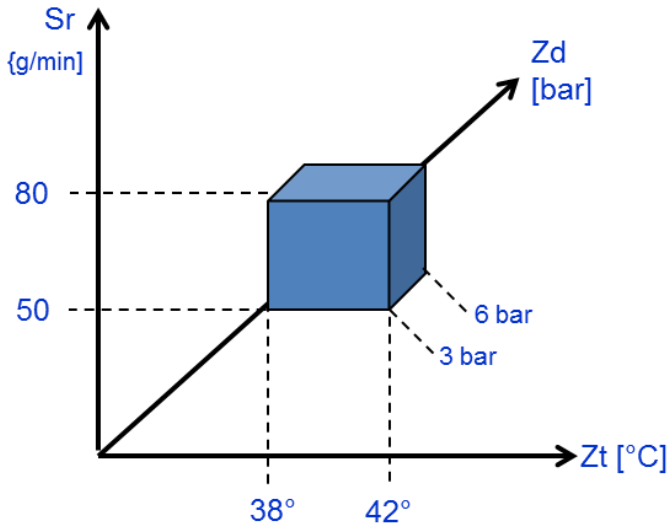


Abbildung 5: Beispiel für einen → *‚Design Space'* einer Sprühgranulation

[45] Ausnahmen sind möglich bei sehr einfachen pharmazeutischen Grundoperationen wie Lösen oder Sieben

Alle Parametereinstellungen innerhalb des ‚Würfels' führen zur Einhaltung der definierten Grenzen für die CQAs des Granulates (Partikelgrößenverteilung, Restwassergehalt, …).

Der → *‚Design Space'* ist nicht identisch mit einer traditionellen Herstellungsanweisung, in der die drei genannten Prozessparameter unabhängig voneinander mit den gleichen Einstellgrenzen angegeben sind (sog. → *‚proven acceptable ranges'*, PAR).[46]

Neben dem gezeigten Beispiel gibt es noch verschiedene andere Formen eines → *‚Design Spaces'*, die hier nicht erörtert werden sollen.

Allen gemeinsam ist, dass geplante Prozessänderungen, bei denen die Grenzen des DS nicht verlassen werden, nicht durch die Zulassungsbehörde genehmigt werden müssen.

Der Antrieb, einen → *‚Design Space'* zu entwickeln, begründet sich in dieser Flexibilität. Dem gegenüber steht ein deutlich höherer Entwicklungsaufwand als er für einen klassisch definierten Herstellungsprozess benötigt wird.

2.6.2 Prozessanalytische Technologie (PAT)

PAT ist ein von der US FDA eingeführtes System[47] zur Entwicklung und Nutzung von Herstellungsprozessen für Arzneimittel, die mittels zeitnaher Kontrollen von Qualitätsattributen und Prozessleistungsgrößen analysiert und so gesteuert werden, dass die Produktqualität laufend in (beinahe) Echtzeit gewährleistet wird.

Die Realisation dieses Konzeptes ist an einige Voraussetzungen gebunden, die teilweise erst in jüngerer Zeit erfüllt werden können:

- für die pharmazeutische Verfahrenstechnik relevante physikalische, chemische und biologische Sensoren, die für diesen Anwendungszweck geeignet sind (Robustheit, Messgenauigkeit, -geschwindigkeit, -datenerfassungsraten, u. a.)
- Computersysteme, die
  - die anfallenden vergleichsweise großen Datenvolumina zeitnah und multivariat (mehrere Parameter parallel) verarbeiten, darauf basierend den Prozess analysieren und steuernde Eingriffe in den Prozess vornehmen können,
  - für eine GMP-konforme Datenspeicherung sorgen und die eine Datenaufbereitung ermöglichen, mit deren Hilfe der Prozess kontinuierlich verbessert werden kann.
- Entwicklungsmethoden, die einen (im Sinne der Einhaltung von CQAs) sinnvollen Einsatz dieser Techniken ermöglichen (→ *‚Quality-by-Design'*; siehe Abschnitt 2.2.2.2)
- Managementmethoden zur Verwaltung des in großem Umfang anfallenden Prozesswissens (→ *Wissensmanagement*), zur Priorisierung von Maßnahmen *(→ Qualitätsrisikomanagement*) und zur kontinuierlichen Verbesserung von Verfahrensabläufen

In der Zwischenzeit steht eine Vielzahl von Sensoren für prozessanalytische Anwendungen zur Verfügung. Eines der bekannteren Beispiele ist die **Nahinfrarotspektroskopie (NIR)**, die aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Eindringtiefe zur gleichzeitigen Detektion von verschiedensten chemischen Veränderungen im Prozessgut geeignet ist und bei-

[46] PARs beruhen auf einem ‚minimalen' Entwicklungsansatz (‚Ein-Faktor-zur-Zeit'-Untersuchungen; vgl. Abschnitt 2.2.2.1), bei dem die Wechselwirkungen zwischen den Parametern nicht festgestellt werden können.

[47] siehe FDA Guidance for Industry ‚PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance', September 2004

spielsweise zur Endpunktbestimmung von Misch- oder Trocknungsprozessen eingesetzt wird.

Der Unterschied zwischen PAT-Anwendungen und konventioneller Prozessüberwachung und -steuerung besteht nicht primär in der Art der verwendeten Sensoren, sondern in der gemeinsamen Verarbeitung von mehreren Signalen (im Falle der NIR z. B. von mehreren verschiedenen Banden gleichzeitig). Dafür ist der Einsatz von mathematischen Werkzeugen der **Multivariaten Datenanalyse (MVDA)** erforderlich.

2.6.3 Statistische Prozesslenkung (SPC)

Unter → *Statistischer Prozesslenkung* (‚statistical process control', SPC) versteht man Aktivitäten, die darauf gerichtet sind, mittels statistischer Verfahren die Streuung von Prozess- oder prozessbestimmten Produktmerkmalen zu erfassen, das Wissen über den Prozess zu verbessern und den Prozess in der gewünschten Weise zu lenken.

Wichtige **Instrumente** der SPC sind → *Qualitätsregelkarten* und Kenngrößen zur statistischen Bewertung von Prozessen wie die → *Prozessleistung* (‚process performance') und die → *Prozessfähigkeit* (‚process capability').

Die SPC ist häufig eingebettet in Managementsysteme zur Prozessverbesserung, die unter dem Namen ‚**Six Sigma'** bekannt sind. Bei diesen Systemen geht es nicht ausschließlich um Qualitätsverbesserung, sondern auch um andere - im weiteren Sinn ökonomische und logistische - Ziele, ggf. auch um Ausbalancierung miteinander konkurrierender Ziele. Die Ziele selbst sind häufig als ‚Key Performance Indicators' (KPIs) formuliert.

In GMP-Inspektionen sind allein die SPC-Aktivitäten bedeutsam, die sich im weiteren Sinne auf die Produktqualität beziehen.

→ *Qualitätsregelkarten* (‚quality control charts') sind graphische Darstellungen[48], in die Messwerte, Zählergebnisse oder daraus berechnete statistische Kennwerte (z. B. Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite) für eine Folge von Stichproben in einer bestimmten (meist zeitlichen) Ordnung eingetragen werden, um den Prozess in Bezug auf dieses Merkmal zu regeln und dessen Streuung zu mindern.

[48] auf Papier als ausfüllbares Formblatt (nur noch selten); bei elektronischer Messwerterfassung oft nur zur visuellen Aufbereitung von Analyse- und Steuerungsprozessen, die im Hintergrund softwaregesteuert automatisch ablaufen

Es gibt verschiedenste Regelkarten für unterschiedliche Anwendungszwecke. Ein einfaches Beispiel ist die **Mittelwert-Regelkarte**:

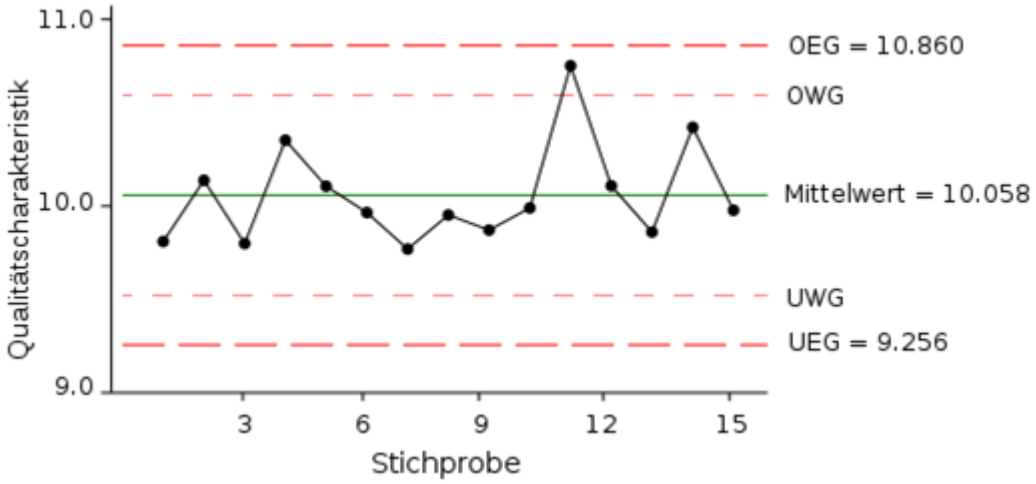


Abbildung 6: Mittelwert-Regelkarte

(Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Qualit%C3%A4tsregelkarte)

Sie wird dazu benutzt, die Prozesslage (z. B. einer Tablettierung) anhand der Mittelwerte von regelmäßigen Stichproben eines Merkmals (z. B. das durchschnittliche Gewicht von n=10 Tabletten) zu beurteilen.

Das Überschreiten von unteren oder oberen → *Warngrenzen* (UWG bzw. OWG) zeigt an, dass der Prozess mit erhöhter Aufmerksamkeit überwacht werden muss.

Wird auch die untere oder obere → *Eingriffsgrenze*[49] (UEG bzw. OEG) überschritten, sind Korrekturmaßnahmen für den Prozess zu ergreifen.

→ *Warn-* und → *Eingriffsgrenzen* beziehen sich nicht auf vordefinierte Spezifikationen (z. B. zugelassene Mindest- und Höchstwerte für ein Tablettengewicht) oder andere vordefinierte Toleranzgrenzen, sondern werden statistisch aus dem Streuverhalten des Prozesses abgeleitet.

Eine sinnvolle **Festlegung der → *Warn-* und → *Eingriffsgrenzen*** ist erst möglich, wenn der Prozess ‚beherrscht' bzw. ‚stabil' ist.

Ein **beherrschter Prozess** (‚stable process'/‚process in a state of statistical control') im statistischen Sinne ist ein Prozess, der nur dem Prozess innewohnenden **zufälligen Streuungsursachen** (‚random' oder ‚common cause') unterliegt.[50]

Nur für einen Prozess, der ausschließlich zufälligen Streuungsursachen unterliegt, kann die zu erwartende Streuung innerhalb statistisch festgelegter Grenzen vorhergesagt werden.

Die → *Warn-* und → *Eingriffsgrenzen* werden so festgelegt, dass beurteilt werden kann, ob ein betrachteter Prozess eine Streuung aufweist, die sich im Bereich des Erwartbaren

[49] die → *Eingriffsgrenze* wird in Anlehnung an den englischen Begriff ‚action limit' auch oft ‚Aktionsgrenze' genannt

[50] Ein beherrschter Prozess kann zwangloser auch als ein Prozess beschrieben werden, der „verstanden worden ist und der keine Überraschungen birgt", der aber einem „Grundrauschen" unterliegt, das beispielsweise durch kleine, nicht mit angemessenem Aufwand vermeidbare Maßtoleranzen, Messungenauigkeiten und Rohstoffvariabilitäten verursacht wird.

bewegt, oder ob die Streuung außergewöhnlich ist und z. B. der Untersuchung der Ursachen bedarf.

Bei beherrschten Prozessen, bei denen die Streuung des betrachteten Prozessmerkmals (hier z. B. der Mittelwert eines Tablettengewichtes) einer Normalverteilung folgt, werden die → *Eingriffsgrenzen* häufig auf das Dreifache der ermittelten Standardabweichung von einem Zielwert[51] festgelegt (-3s für die UEG und +3s für die OEG; zusammen 6s, deswegen der Begriff ‚Six Sigma').

Damit liegen 99,73% der sich ‚normal' verhaltenden (= nur zufälligen Streuungsursachen unterliegenden) Prozesse innerhalb der → *Eingriffsgrenzen*. Bei einem Prozess, dessen Streuung die → *Eingriffsgrenzen* überschreitet, ist hingegen die Wahrscheinlichkeit sehr gering (0,27%), dass diese Streuung nur zufällig verursacht ist.[52]

In Analogie zu den → *Eingriffsgrenzen* werden → *Warngrenzen* häufig auf das Zweifache der Standardabweichung (-2s für UWG, +2s für die OWG) festgelegt. Normalverteilung vorausgesetzt, ist zu erwarten, dass 95,5% aller normal verlaufenden Prozesse eine Streuung innerhalb der → *Warngrenzen* aufweisen.

Die Voraussetzung zur Festlegung der → *Eingriffs*- und → *Warngrenzen* – ein beherrschter Prozess, der nur zufälligen Streuungsursachen unterliegt – erfordert, dass vor Überführung des Prozesses und seiner Steuerung mittels Kontrollkarten in die Routineherstellung alle **systematischen (feststellbaren) Streuungsursachen** (‚special'/‚assignable causes') für das jeweils betrachtete Merkmal aus dem Prozess eliminiert wurden.

Dies entspricht der oben (vgl. Abschnitt 2.2.1) skizzierten Aufgabe im Rahmen der **pharmazeutischen Entwicklung** des Prozesses, den Einfluss von Prozess- und Materialparametern auf → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels zu untersuchen und das → *Prozessdesign* so anzupassen, dass identifizierte Streuungseinflüsse auf ein akzeptables Maß begrenzt werden.

Ein in Bezug auf ein bestimmtes Prozess- oder Produktmerkmal beherrschter Prozess setzt weiterhin voraus, dass mit diesem von systematischen Einflüssen befreiten Prozess **genügend Daten** erzeugt wurden, um eine Schätzung der ‚natürlichen' Variabilität dieses Prozessmerkmals vorzunehmen (ausgedrückt in einer Standardabweichung, die dann zur Berechnung der → *Eingriffs*- und → *Warngrenzen* herangezogen wird).

Dieser Datenerzeugung entspricht die **initiale** → ***Prozessvalidierung***, bei der es ebenfalls darum geht, den ‚normalen Streubereich'[53] des Prozesses festzustellen.

→ *Eingriffs*- und → *Warngrenzen* treffen wie erwähnt keine Aussage über die **Einhaltung einer Spezifikation** oder von anderen Toleranzgrenzen. Der Zusammenhang zwischen zulässiger statistischer Streuung eines Prozesses und der Einhaltung von Spezifikationen wird durch die Forderung an die Prozessentwicklung realisiert, Prozesse mit einer so geringen Streuung zu entwickeln, dass die Steuerung mittels → *Eingriffs*- und → *Warngrenzen* mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch zu einer Einhaltung von Spezifikationsgrenzen führt.

---

[51] Zielwerte können z. B. Soll- oder langfristige Mittel- oder Medianwerte sein (in der Kontrollkarte durch die Mittellinie repräsentiert).

[52] Die Überschreitung einer → *Eingriffsgrenze* bedeutet nicht zwangsläufig, dass der betreffende Prozess ‚außer Kontrolle' ist: bei einem statistisch verteilten Merkmal können auch in einem kontrollierten Prozess immer einzelne Werte vorkommen, die außerhalb definierter Streugrenzen liegen. In der SPC ist anerkannt, dass ‚zero defect' in einem Prozess, der zufälligen Streueinflüssen unterliegt, nicht garantiert werden kann.

[53] vgl. EU GMP Anhang 15 Ziffer 5.19

In der Sprache der SPC werden in diesem Sinne Mindesterwartungen an die → *‚Prozessleistung‘* bzw. die → *‚Prozessfähigkeit‘* des Herstellprozesses gestellt.

Dabei wird unter → *Prozessleistung* (‚process performance‘) ein statistisches Maß für die Werteverteilung eines (Prozess- oder Qualitäts-)Merkmals in einem Prozess verstanden, der (noch) nicht beherrscht ist[54], d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Streuung des Merkmals auch durch systematische Streuungsursachen bedingt ist.

Die Beziehung der → *Prozessleistung* zu einer Spezifikation wird durch den → *Prozessleistungsindex* (‚process performance index‘) Pp hergestellt:

Der Index Pp ist eine Verhältniszahl; ist das betrachtete Prozess- oder Produktmerkmal normalverteilt, ist Pp der Quotient aus zulässiger Toleranz und der gemessenen Streubreite des betrachteten Prozesses.

Die gemessene Streubreite des Prozesses wird dabei als die 6-fache Standardabweichung einer Stichprobe des Prozesses ausgedrückt:

$$Pp = (OSG - USG) / 6s$$

[mit Pp = → *Prozessleistungsindex*, OSG = obere Spezifikationsgrenze, USG = untere Spezifikationsgrenze, OSG – USG = zulässige Toleranz, s = Ist-Standardabweichung des Prozess- bzw. Produktmerkmals]

Der → *Prozessleistungsindex* ist bei gegebenen Spezifikationsgrenzen umso höher, je geringer die Streuung des Prozesses ist. Eine ‚gute‘ → *Prozessleistung* ist also eine mit einem hohen Pp-Index.

Im Falle einer nichtsymmetrischen Verteilung des betrachteten Merkmals um den Zielwert wird auch der → *‚kleinste Prozessleistungsindex‘* (‚minimum process performance index‘) **Ppk** zur Quantifizierung der → *Prozessleistung* herangezogen. Der Ppk trägt z. B. der Erfahrung Rechnung, dass der gefundene Mittelwert eines Merkmals in der Regel nicht mit dem Zielwert identisch ist, sondern von diesem im mehr oder minderem Ausmaß abweicht; Details siehe Begriffsdefinition → *‚kleinster Prozessleistungsindex‘*.

Die → *Prozessfähigkeit* (‚process capability‘) ist ein ähnliches Maß wie die → *Prozessleistung*, mit dem Unterschied, dass sie sich auf einen bereits beherrschten, d. h. stabilen (s. o.) Prozess bezieht.

Sie wird durch den → *Prozessfähigkeitsindex* (‚process capability index‘) Cp ausgedrückt, der - abgesehen davon, dass er auf einer anderen Datengrundlage beruht - in gleicher Weise berechnet werden kann, im Falle der Normalverteilung des Merkmals also:

$$Cp = (OSG - USG) / 6s$$

[mit Cp = → *Prozessfähigkeitsindex*, OSG = obere Spezifikationsgrenze, USG = untere Spezifikationsgrenze, OSG – USG = zulässige Toleranz, s = Ist-Standardabweichung des Prozess- bzw. Produktmerkmals]

Ein hoher Cp-Index drückt eine hohe → *Prozessfähigkeit* aus.

Analog zu Ppk gibt es für den Fall einer nichtsymmetrischen Verteilung des betrachteten Merkmals um den Zielwert auch einen → *‚kleinsten Prozessfähigkeitsindex‘* Cpk; auch hierzu wird auf die Begriffsdefinition im Formular 071229_F01[1] verwiesen.

[54] z. B. weil der Prozess sich noch in der Entwicklung befindet

Die → *Prozessfähigkeit* eines Herstellprozesses muss getrennt für jedes herangezogene Prozess- oder Produktmerkmal bekannt sein, um sinnvolle → *Eingriffs*- und → *Warngrenzen* für die routinemäßige Prozesskontrolle und -steuerung mittels Regelkarten festlegen zu können.

Die **Auswahl der Merkmale**, die zur Kontrolle/Steuerung verwendet werden, sollte auf Basis der in der Entwicklung des Prozesses gewonnenen Kenntnis über → *kritische Qualitätsattribute* des Arzneimittels und seiner Vorstufen, → *kritische Prozessparameter* und kritische Eigenschaften der zur Herstellung eingesetzten Materialien erfolgen (siehe Abschnitt 2.2).

Die initiale → *Prozessvalidierung* eines Herstellungsprozesses mit SPC-Elementen sollte zeigen, dass angestrebte Prozessfähigkeitsindices reproduzierbar erreicht werden können. Dafür sind entsprechende Bestimmungen der → *Prozessleistung*[55] in der Validierungsmasterplanung vorzusehen und Akzeptanzlimits für die gemessenen → *Prozessleistungen* zu definieren.

Die Festlegung der **Anforderungen** an die → *Prozessleistung* bzw. → *Prozessfähigkeit* kann in gleicher Weise risikobasiert erfolgen wie in Abschnitt 2.5.9.6 (Festlegung von → *Akzeptanzkriterien*) beschrieben.

Beispielsweise drückt ein Cp-Wert von 1,0 im Falle einer Normalverteilung des betrachten Merkmals um dem Zielwert aus, dass etwa 0,27% (2.700 ppm) aller Einheiten (z. B. Einzeldosen) der zugehörigen Spezifikation nicht entsprechen werden.

Wird ein Cp-Wert von 1,33 zugrunde gelegt, muss damit gerechnet werden, dass etwa 0,0063% (63 ppm) aller Einheiten nicht der Spezifikation für das betrachtete Merkmal entsprechen usw.

Oft wird ein Cp-Wert von 2,00 (entsprechend 6s) angestrebt und hierbei akzeptiert, dass der ermittelte Mittelwert des betrachteten Merkmals um max. 1,5 Standardabweichungen vom Zielwert abweichen darf. Daraus ergibt sich ein Cpk-Wert von mindestens 1,66, entsprechend einer Ausschussquote von 3,4 ppm Einheiten außerhalb der Spezifikation (0,00034%).

Außer der oben vorgestellten Mittelwertkarte (auch ‚Xbar chart'[56] genannt) gibt es eine Reihe **weiterer** → ***Qualitätsregelkarten***:

Die Xbar-Karte gehört zu den sogenannten **Variablen**-Regelkarten, bei denen Werte einer kontinuierlich messbaren Größe (Druck, Temperatur, Geschwindigkeit, etc.) erfasst werden. Weitere Beispiele einer Variablen-Regelkarte sind die sogenannte Urwertkarte (X control chart), bei der individuelle Messwerte erfasst werden, die Spannweiten-Regelkarte (R chart) oder die Standardabweichungs-Regelkarte (s chart).

Im Gegensatz dazu bezieht sich bei einer **Attribut**-Regelkarte die dargestellte Kenngröße auf zählbare oder kategorisierbare Daten (z. B. Anzahl fehlerhafter Teile in einer Stichprobe, halbquantitativ ausgedrückter Trübungsgrad einer Lösung [‚klar' - ‚leicht trübe' - ‚stark trübe']).

Bei der Auswahl der jeweils ‚richtigen' Regelkarte sind einige Aspekte zu beachten, die hier jedoch nicht vertieft werden sollen.

---

[55] Es wird nicht erwartet, dass der Prozess sich bereits vor der Validierung im Zustand der Beherrschung befindet; entsprechend können in der Validierung nur → *Prozessleistungen*, aber keine → *Prozessfähigkeiten* ermittelt werden.

[56] von der Schreibweise des Mittelwertes als "x̄"

Zur Prozesskontrolle und -steuerung eingesetzt, ist der grundsätzliche Zweck einer Regelkarte, **systematische Fehler** im Prozess und **negative Prozesstrends** (z. B. Drift eines Mittelwertes) zu erkennen. Stichprobenumfang und -häufigkeit sollten so festgelegt werden, dass alle wichtigen Änderungen frühzeitig erkannt werden.

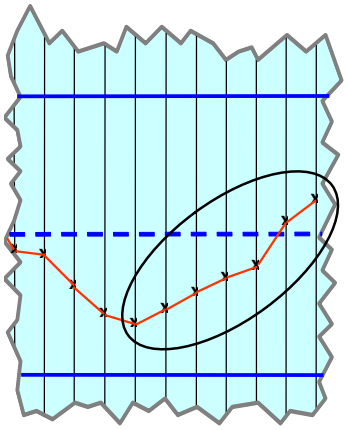
Um zu erkennen, ob ein Prozess instabil ist, wird bei Variablen-Regelkarten nicht nur überwacht, ob → *Eingriffs*- oder → *Warngrenzen* eingehalten werden, sondern es wird auch laufend geprüft, ob die anfallenden Daten eine Regelhaftigkeit aufweisen und damit einen Hinweis geben, dass der Prozess nicht nur der unvermeidlichen zufälligen Streuung, sondern auch systematischen Störeinflüssen unterliegt, die ggf. beseitigt werden müssen.

Einige Beispiele solcher **auffälligen Datenmuster** sind nachfolgend dargestellt (weitere Entscheidungsregeln zur Detektion von nichtzufälligen Datenmustern sind beispielsweise unter den Stichworten „Nelson rules“ und „Western Electric rules“ nachzulesen).

Trend: Sieben Messpunkte zeigen eine nahezu lineare Steigung in Richtung einer Grenze, z. B. bei fortschreitendem Werkzeugverschleiß (→ Abbildung 7).

Ein **‚Pattern‘** ist ein nicht zufälliger Kurvenverlauf, z. B. das periodische ‚Schwingen‘ um den vorgegebenen Mittelwert. Es kann z. B. auf Temperaturschwankungen zurückzuführen sein, die in der Fertigung mal größere, mal kleinere Teile verursachen (→ Abbildung 8).

Befinden sich 7 Messpunkte ober- bzw. unterhalb des vorgegebenen Mittelwerts, ist praktisch ein neuer realer Mittelwert entstanden. Hier wird von einem **‚Run‘** gesprochen (→ Abbildung 9). Dieser kann z. B. anzeigen, dass ein Stempel einer Tablettenpresse einen Schaden erlitten hat und die Presslinge von nun an größer bzw. kleiner fertigt.



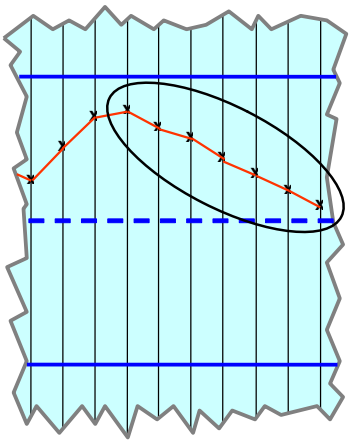


Abbildung 7: Trend

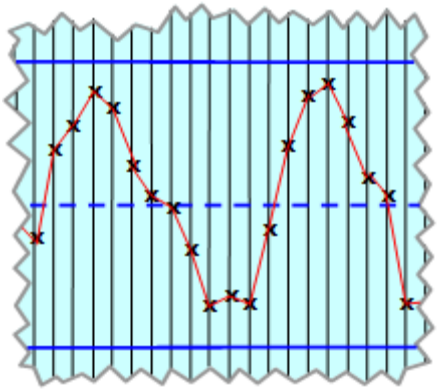
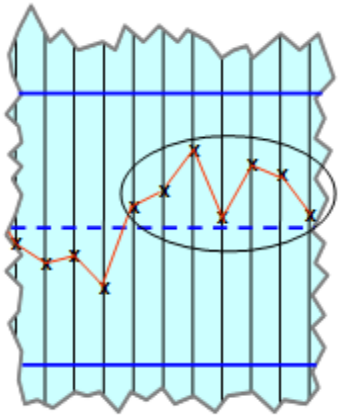


Abbildung 8: Pattern



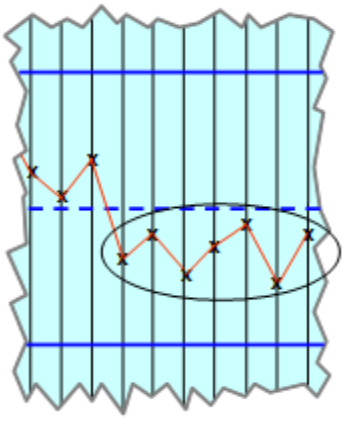


Abbildung 9: Run

Werden solcherart Datenmuster festgestellt, besteht wie bei der Überschreitung einer → *Warn*- oder → *Eingriffsgrenze* der Verdacht, dass der Prozess ‚out of control' ist und es werden eine Überprüfung des Prozesses und ggf. korrigierende Eingriffe vorgenommen.

→ *Qualitätsregelkarten* können auch als Kontrollkarten zur nachträglichen Beurteilung von Prozessen, z. B. zur Ermittlung von Trends im Rahmen der **fortgesetzten Prozessverifikation** (vgl. Abschnitt 2.5.13) verwendet werden.

So verwendet, ist die fortgesetzte Prozessverifikation im gewissen Sinne das Pendant zu der im Rahmen der SPC geforderten kontinuierlichen Prozessverbesserung.

Die SPC ist ein lernendes System: Jede neue Charge trägt zu einer genaueren Kenntnis des normalen Streuverhaltens des Prozesses bei und kann die Erwartungen an die → *Prozessfähigkeit* zukünftiger Chargen modulieren.

Bei Herstellungsprozessen, die anfangs eine zwar akzeptable, aber noch vergleichsweise hohe Variabilität aufweisen und mit zunehmender Routine geringeren Schwankungen unterliegen, kann dies beispielsweise dazu führen, dass die Warn- und → *Eingriffsgrenzen*, in denen der Prozess gehalten werden soll, zusehends enger gefasst werden.

Die so erzielte Prozessverbesserung mindert den (nie komplett eliminierbaren) Anteil defekter Einheiten und das Risiko einer Chargenzurückweisung.

2.6.4 ‚Realtime Release Testing' (RTRT)

→ *‚Realtime Release Testing'* ist eine zur klassischen Endproduktprüfung in der Qualitätskontrolle alternative Methode, die Qualität eines Inprozess- oder Fertigproduktes zu beurteilen und darauf basierend das Produkt zur Weiterverwendung freizugeben.

Die alternative Beurteilung beruht auf Prozessdaten, typischerweise einer Kombination von Materialeigenschaften und Prozesskontrollen.

Historisches Vorbild für die RTRT ist die sogenannte parametrische Freigabe von terminal sterilisierten Parenteralia, deren Freigabe (vereinfacht dargestellt) nicht auf einem Steriltest des Fertigproduktes, sondern auf der Auswertung der Prozessdaten der Sterilisation (z. B. Dampfdruck, Temperatur, Dauer von Sterilisationsbedingungen) beruht.

Die RTRT ist eine zulassungspflichtige Option, die an eine Reihe zu erfüllender Voraussetzungen geknüpft ist - Details zu den Zulassungsanforderungen siehe EMA ‚Guideline on Real Time Relase Testing'[57].

Die korrespondierenden GMP-Anforderungen an die RTRT sind im Anhang 17 des EU GMP-Leitfadens zusammengefasst. Der Anhang 17 befindet sich zur Zeit der Erstellung dieses Dokumentes in Revision[58].

3 Formulare

071229_F01[1] „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen"

[57] Dok.-Nr. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, 29 March 2012

[58] Entwurf des neuen Annex 17 vom 15.9.2015: http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/pc_quality/consultation_document_annex_17.pdf