

# Qualitätssicherung, Validierung und Qualifizierung

## Qualitätswesen

- **Systembeschreibung und Risikobetrachtung**
- **Qualifizierung und Überwachung**
- **Projekt- und betriebsbezogene Qualifizierung**
- **Änderungs- und Abweichungsmanagement**
- **Eingriffe, Störungsbeseitigung, Reparaturen**
- **Kalibrierung**
- **Personalschulung**

Definition:

**Qualifizierung** ist der dokumentierte Nachweis, dass eine **Anlage** nach den Nutzeranforderungen und den gültigen Vorschriften geplant, gebaut, und installiert wurde und funktioniert.

**Validierung** ist der dokumentierte Nachweis, dass ein **Prozess oder Verfahren** nach den Nutzeranforderungen und den gültigen Vorschriften geplant und durchgeführt wird und das gewünschte Produkt oder Ergebnis zuverlässig und reproduzierbar erzeugt.

## Unterscheidung zwischen:

- Anlagenqualifizierung
- Prozessqualifizierung oder Verfahrensqualifizierung in der Pharmazeutischen Produktion meist als **Validierung** bezeichnet  
Beispiel: Reinigungsvalidierung Raum oder Oberflächen, Reinigungsvalidierung Behälter, Validierung Analyseverfahren bzw. Laboruntersuchung

Die wichtigsten Richtlinien und Normen zum Thema:

- EG GMP-Leitfaden – Anhang 15 – Qualifizierung und Validierung
- PIC/S PI 006-2 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operation Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation
- Aide Mémoire 0712 1104  
Inspektion von Qualifizierung und Validierung in Pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle
- ISO 14644, Teil 4
- VDI 2083, Blatt 4.1, Blatt 11

## EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, Anhang 15 Prinzipien der Qualifizierung und Validierung

- Validierungsmasterplan (VMP)
- Qualifizierungs-/Validierungsplan  
Genehmigung/Freigabe vor Durchführung der  
Qualifizierung/Validierung
- Qualifizierungs-/ Validierungsbericht  
Freigabe des nächsten Schrittes



## ValidierungsMasterPlan

- Beschreibt Vorgehensweise und Verantwortlichkeit bei der Anlagenqualifizierung und Prozeßvalidierung.
- Beschreibung der Zuständigkeiten, generelle Festlegung des Validierungsumfanges, der Validierungsprioritäten, der Dokumentationsinhalte, der Archivierung, der Genehmigungen und Unterschriften.

Beispiel:



Microsoft Office  
d 97 - 2003-Dokui

## Die vier Phasen der Qualifizierung:

Die Qualifizierung stellt sicher, dass die Fabrik, der Prozess, oder das System im Übereinstimmung mit Designspezifikation errichtet worden sind und dass diese dauerhaft und zuverlässig die Spezifikationen des Lastenheftes erfüllen.

- Design Qualification DQ
- Installation Qualification IQ
- Operational Qualification OQ
- Performance Qualification PQ



## ***Design Qualification (DQ)***

Die Design-Qualifizierung ist der dokumentierte Nachweis, dass das Design der Anlagen, des Prozess-Equipments und des Kontrollsystems die Anforderungen der Lastenhefte, der GMP, der allgemeinen Qualitätssicherung und der Umwelt- und Arbeitssicherheit erfüllt.

### **Beginnt mit DQ-Plan**

Folgende Dokumente sollten überprüft werden:

- Regel- und Instrumentierungs-Schemata (R&I-Schemen)
- Prozess- Anlagenbeschreibungen
- Layouts (Grundrisse, Schnitte, Aufstellungspläne)
- Lastenhefte, Ausschreibungsunterlagen
- Automatisierungsanforderungen / Logistik
- Zonenkonzept für Reinheit und Differenzdruck
- Prozessflussdiagramme
- Genehmigungen von Aufsichtsbehörden

### **Endet mit DQ-Bericht**

### DQ Checkliste (Beispiel)

DQ-Dokumentation Reinraum XY				
<b>Prüfpunkte / Kriterien</b>	<b>Kapitel / Seite aus: Lastenheft / Bestellung</b>	<b>Kapitel / Seite aus: Pflichtenheft / Angebot</b>	<b>Erfüllt (ja / nein)</b>	<b>Datum / Kürzel</b>
DQ-1 „Erholzeit max. 20 min gem ISO 14644-3, Kap. (Partikelreduzierung um Faktor 100)	Lastenheft, Seite #	Angebot Reinraumanlage Angebot Qualifizierung, Seite #		
DQ-2 Reinraumklasse, Partikelwerte (ISO 14644-1)	Lastenheft, Seite #	Angebot Reinraumanlage, Angebot Qualifizierung, Seite #		
DQ-3 Raum-Druckdifferenz entsprechend Druckkaskade	Lastenheft, Seite #	Angebot Reinraumanlage, Angebot Qualifizierung, Seite #		
DQ-4 Werkstoffe / Verträglichkeit mit Reinigungsmitteln	Lastenheft, Seite #	Angebot Reinraumanlage, Angebot Qualifizierung, Seite #		

Weitere Prüfpunkte sind z.B.: Temperatur, rel. Feuchte, Volumenstrom, Luftfilterung, Leckdichtigkeit, Aerosolverteilung, Leckprüfung, Medienversorgung usw.

## ***Installation Qualification (IQ):***

Die Installations-Qualifizierung ist der dokumentierte Nachweis, dass die Fabrik und die Infrastruktur gemäß der festgelegten Spezifikationen, Lastenhefte, Installationsvorschriften und anderen zugrunde gelegten Regelwerken gebaut bzw. installiert worden sind.

### **Beginnt mit IQ-Plan**

Die Installationsqualifizierung sollte umfassen:

- Lieferanten-Audits, Werksabnahmen beim Lieferanten
- Visuelle Inspektion der Räume (Wände, Decken Boden), Vergleich mit Raumbuch u. Zeichnungen, Datenblätter, Materialnachweise
- Visuelle Inspektion der Lüftungsanlagen, Vergleich mit Fließschema
- Instrumentierung vorhanden wie spezifiziert in den R&I-Schemata, Loop-check
- Datenblätter, Materialnachweise, Prüfbescheinigungen
- Betriebs- und Wartungshandbücher (Vorab)

### **Endet mit IQ-Bericht**

## IQ Checkliste (Beispiel)

•IQ-Dokumentation Reinraum XY					
Prüfpunkte /Kriterien	Akzeptanzkriterien	Prüfbeschreibung	Erfüllt (ja / nein)	Mängel vorhanden und dokumentiert (ja/nein)	Datum / Kürzel
IQ-1 Bedienungsanleitung RLT-Anlage	Text Form Vollständigkeit	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-2 Wartungsanleitung RLT-Anlage	Text Form Vollständigkeit	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-3 Kalibrierzertifikate für eingebaute Sensoren	Text Form Vollständigkeit Ergebnisse	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-4 Prüfzertifikate für endständig eingebaute HEPA-Filter m. Filternummern	Text Form Vollständigkeit	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-5 Prüfbericht über Funktionalität (Konzentration, Homogenität) der Aufgabestellen für Testaerosol (FAT)	Text Form Vollständigkeit Meßergebnisse	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-6 Pläne Reinraumwände und -decken	Form Vollständigkeit	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-7 Werkstoffe	Werkstoffzeugnisse	Einsicht	Ja	Nein	
IQ-8 Reinraumwände und -decken	Vollständigkeit Übereinstimmung mit Planung	Einsicht	Ja	Nein	

## ***Operational Qualification (OQ)***

Die Operational Qualification (OQ) ist der dokumentierte Nachweis, dass die Systeme dauerhaft wie spezifiziert funktionieren und die Funktionsanforderungen wie Steuerung, Kapazität und Prozessabfolge erfüllen.

### **Beginnt mit OQ-Plan**

Dies wird durch die Überprüfung und den Vergleich aller Funktionen wie z.B.:

- Normale Funktion
  - Manuelle Funktion
  - Alarme
  - Schnittstellen zu anderen Systemen
- sicher gestellt.

### **Endet mit OQ-Bericht**

# Reinraum-Qualifizierung

- **Reinraumklassifizierung**
- **Filter-Lecktest (Zu- u. Abluft)**
- **Luftströmung**
- **Erholzeit**
- **Druckdifferenz / Abgrenzung**
- **Temperatur / Feuchte**
- **Reinigung**



OQ Checkliste (Beispiel)

•OQ-Dokumentation Reinraum XY					
Prüfpunkte / Kriterien	Akzeptanz-kriterien	Zu protokollierende Daten	Erfüllt (ja / nein)	Mängel vorhanden / dokumen-tiert (ja / nein)	Datum / Kürzel
OQ-1 Reinraumklasse	Klasse C (EC GMP Annex 1)	Partikelkonzentration „in operation“_u. “at rest“ (Partikel $\geq 0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ und $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ )	Ja	Nein	
OQ-2 Druckdifferenz	Druckkaskade C→D 12 Pa $\pm$ 3 Pa	Druckdifferenzwerte (Pa)	Ja	Nein	
OQ-3 Erholzeit	ISO 14644-3, B.13 und EC GMP Annex 1: Erholzeit $\leq$ 20 Minuten „in operation→at rest“	Partikelkonzentration (Partikel $\geq$ 0,5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$ ), Zeit bis Partikelkonzentration $\leq$ 1% der Anfangs-konzentration erreicht	Ja	Nein	
OQ-4 Filter-Leckdichtigkeit	ISO 14644-3, B.6 lok.Penetration $\leq$ 0.01%	Partikelkonzentration (Partikel $\geq$ 0,3 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$ ), Filter-Luftgeschwindigkeit (m/s), Filterdifferenzdruck (Pa)	Ja	Nein	
OQ-5 Reinraumwände, - Decken, -Böden	glatt, fugenfrei		Ja	Nein	

Weitere Prüfpunkte / Kriterien, z.B.: Luftvolumenstrom/Luftwechselrate, Temperatur, Feuchte, Beleuchtung, Strömungsvisualisierung

## **Performance Qualification (PQ)**

Die Performance-Qualifizierung (PQ) ist der dokumentierte Nachweis, dass die kritischen Systeme, die in der Risikoanalyse definiert wurden, zuverlässig und dauerhaft funktionieren und innerhalb der spezifizierten Parameter produzieren. Der Nachweis erfolgt über eine im Qualifizierungsplan festgelegte Frist.

### **Beginnt mit PQ-Plan**

Der PQ werden nur Systeme unterzogen, die in der Risiko-Analyse als kritische Systeme identifiziert und festgelegt worden sind.

Kritische Systeme sind im allgemeinen solche Systeme, die direkt in den Kontakt mit dem Produkt treten oder durch die eine direkte Produktbeeinflussung möglich ist. Das heißt, dass zum Beispiel das gesamte Reinstwassersystem und die Ansatzbehälter sowie die Abfüllmaschine und die Stopfenmaschine, CIP/SIP-Systeme etc. einer Performance Qualification unterzogen werden müssen.

### **Endet mit PQ-Bericht**



### ***Qualifizierungsbericht DQ***

Ergebnisse, Stellungnahme zu Abweichungen, Bewertung, Aussage:  
abgeschlossen  $\longrightarrow$  Beginn IQ

### ***Qualifizierungsbericht IQ***

Ergebnisse, Stellungnahme zu Abweichungen, Bewertung, Aussage:  
abgeschlossen  $\longrightarrow$  Beginn OQ

### ***Qualifizierungsbericht OQ***

Ergebnisse, Stellungnahme zu Abweichungen, Bewertung, Aussage:  
abgeschlossen  $\longrightarrow$  Beginn PQ

### ***Qualifizierungsbericht PQ***

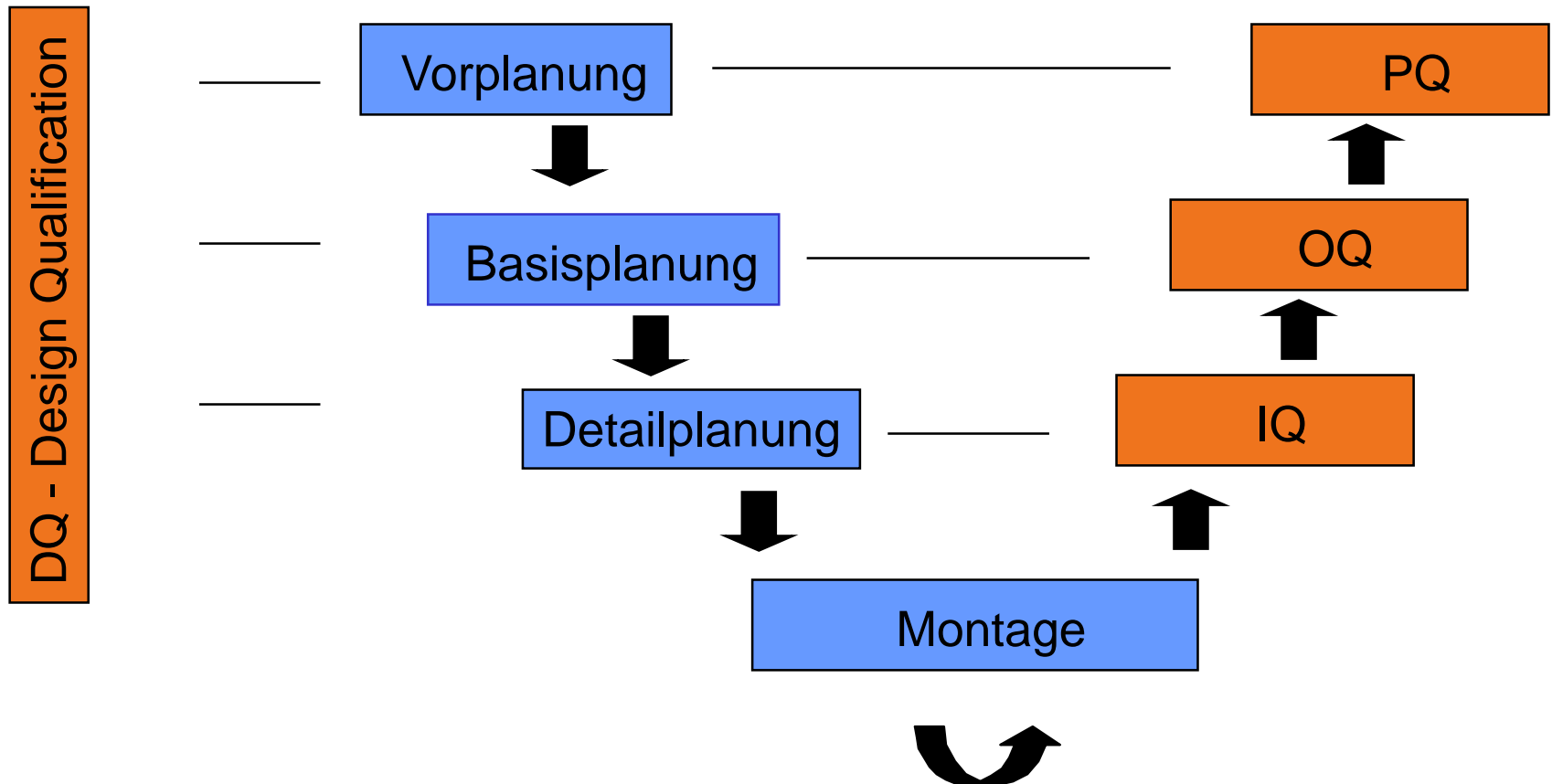
Ergebnisse, Stellungnahme zu Abweichungen, Bewertung, Aussage:  
abgeschlossen

### ***Schlussbericht***

Der Schlussbericht fasst alle ausgeführten Qualifizierungsschritte, deren Ergebnisse, sowie ggf. Abweichungen und Bewertung der Abweichungen in einem Dokument zusammen.

Danach erfolgt die formelle **Freigabe der Anlage für die Fertigung.**

# Qualifizierung



## Qualifizierung von Systemen und Anlagen:

- Reinräume (Decke, Wände, Böden, Isolatoren)
- Lüftungs- und Klimatechnik
- Reinstwasserversorgung (Vollentsalztes [VE] Wasser, Aqua Purificata [AP], Water for Injection [WFI])
- Reinstdampfversorgung
- Prozessdampfversorgung
- Kühlwasser-, Heißwasserversorgung
- Ablufttechnik, Staubsaugtechnik, Vakuumtechnik
- Elektroversorgung, Stark- und Schwachstrom, Kommunikationstechnik
- Sicherheits- und Überwachungstechnik
- Beleuchtung
- Gasversorgung (Inertgas, evtl. Druckluft)

**Qualifizierung von Herstellungsmaschinen:**

- Abfüllanlagen
- Isolatoren
- Autoklaven
- Heissluftsterilisatoren
- Sterilisationstunnel
- Gefriertrockner
- Wasch- und Spülmaschinen
- Waagen
- etc.

**Qualifizierung von Mess- und Analysengeräte, z. B.:**

- HPLC (High Pressure Liquid Chromatography)
- Temperaturmesssysteme
- Partikelzähler
- Mikrobiologische Mess-, Zähl- und Identifiziersysteme
- etc.

## **Validierung von Prozessen:**

- Reinigung von Räumen
- Reinigung von Behältern
- Desinfektion von Oberflächen
- Desinfektion von Handschuhen
- Waschprozesse
- Sterilisation
- Abfüllen
- Mischen/Dosieren von Wirkstoffen
- Laboranalysen
- Computervalidierung
- Haltbarkeit

## Risikoanalyse

Mit Hilfe der Risikoanalyse sollen die kritischen Faktoren eines Gerätes bzw. einer Anlage oder eines Prozesses bestimmt werden.

Die Auswahl der Methode erfolgt in Eigenverantwortung durch den pharmazeutischen Hersteller. Er soll die Risikoanalyse anhand eines vorab schriftlich festgelegten und genehmigten Verfahrens durchführen.

Die Kriterien, die zur Entscheidung über das Risikoausmaß und die erforderlichen Maßnahmen führen, müssen nachvollziehbar sein.

Literaturbekannte Methoden sind u.a.:

- **Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA)**
- **Fehlerbaum-Analyse (FTA, Fault Tree Analysis)**
- **HACCP-Konzept (Hazard Analysis Critical Control Point)**

Eine Abwandlung oder Kombination von literaturbekannten Methoden ist dabei zulässig.

## Risikoanalyse

### FMEA (Failure, Mode and Evaluation Analysis)

Es werden die drei Faktoren

A=Auftretenswahrscheinlichkeit,

S=Schweregrad (Fehlerart und Fehlerfolgen) und

E=Entdeckungswahrscheinlichkeit

auf einer Skala (z.B. von 1 bis 5) nach vorher festgelegten Kriterien bestimmt.

Das Maß für das Risiko ist die Risikoprioritätszahl (RPZ):

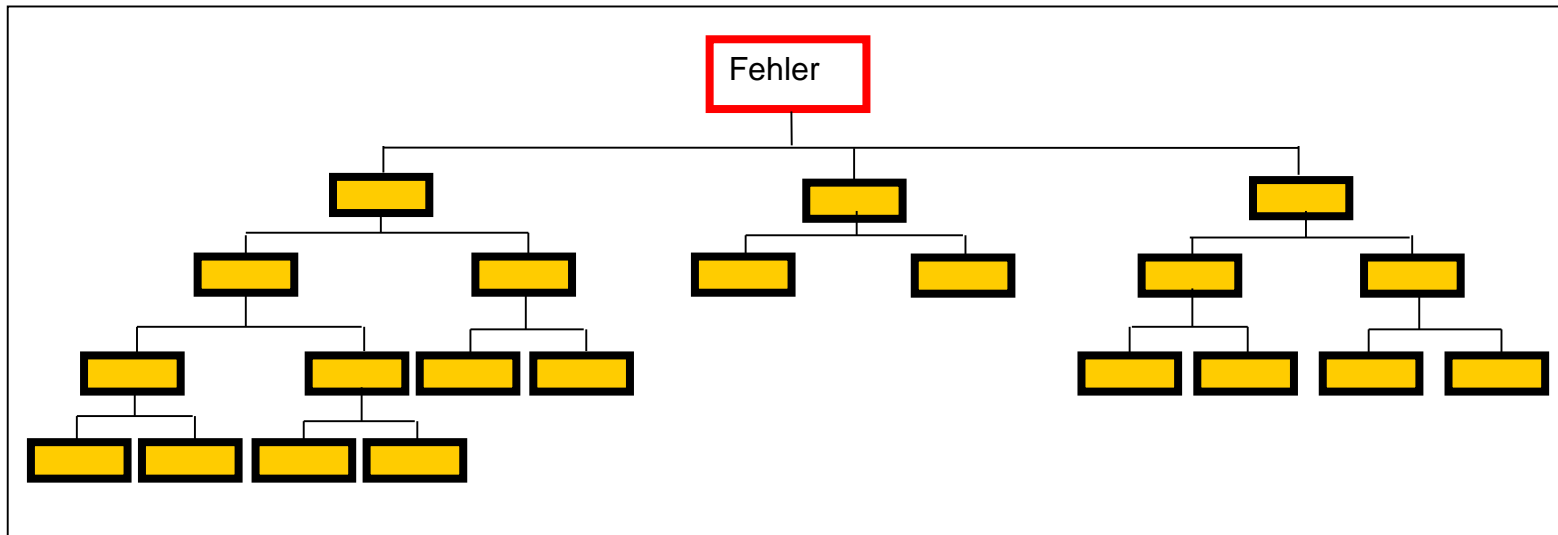
$$RPZ = A * S * E$$

Die Höhe der RPZ ist ein Maß für das relative Risiko und legt die Priorität für die Durchführung der Validierung fest. Je nach Höhe der Einzelfaktoren können für eine Risikominimierung Maßnahmen zur Verringerung der Fehlerauftrittswahrscheinlichkeit, der Schwere des Fehlers oder seiner Folgen gesucht oder die Wahrscheinlichkeit der rechtzeitigen Fehlerentdeckung erhöht werden. Prozesse, deren potentielle Fehler sich durch diese Maßnahmen nicht auf eine akzeptable RPZ senken lassen, müssen optimiert bzw. neu entwickelt werden. Anlagen sind entsprechend in ihrem Design zu ändern. Den Zusammenhang zwischen der Größe der RPZ und den daraus erforderlichen Maßnahmen muss der Hersteller festlegen.

## Risikoanalyse

### FTA (Fault Tree Analysis, Fehlerbaum-Analyse)

Bei der Fehlerbaumanalyse wird das unerwünschte Ereignis (Fehler) vorgegeben und dessen Ursachen in Form eines Fehlerbaumes nach unten hinten abgebildet. Dabei wird für jedes unerwünschte Ereignis auf die Frage "Warum ist das Ereignis aufgetreten?" eine Antwort (Ursache) gesucht, die wiederum mit "Warum ist das Ereignis aufgetreten?" hinterfragt wird. Auf diese Weise können Kausalzusammenhänge dargestellt werden.





## Risikoanalyse

### **HACCP-Konzept** (Hazard Analysis Critical Control Point)

Das HACCP-Konzept basiert auf der Überprüfung und Bewertung von Prozessen anhand von sieben Aspekten:

A 1: Gefahrenanalyse (hazard analysis) durchführen

A 2: Kritische Kontrollpunkte (Critical Control Points, CCP's) bestimmen

A 3: Grenzwert(e) festlegen

A 4: System zur Überwachung der CCP's festlegen (Monitoring), In-Prozess-Kontrolle

A 5: Korrekturmaßnahmen für das Überschreiten von CCP's festlegen

A 6: Verfahren zur Verifizierung des Systems festlegen

A 7: Dokumentation

## Risikoanalyse

Unabhängig von der gewählten Methode der Risikoanalyse gilt:

1. Die Risikoanalyse dient der strukturierten und dokumentierten Bewertung und Analyse von Fehlermöglichkeiten und deren Vermeidung oder zumindest Reduzierung.
2. Risikoanalyse ist Teamarbeit der Vertreter aus verschiedenen Fachbereichen.

