



Zertifizierung

Abnahmemessungen
und

Qualifizierung/Validierung
Reinraumtechnischer
Anlagen





Executive Summary:

- TÜV Cleancert GmbH zur Zertifizierung reinraumtechnischer Anlagen („TÜV-Stempel für Reineräume“ mit Sitz in Köln)
- Das Qualitätssiegel für Reinheit, Reinraumtauglichkeit, GMP-Konformität
- Zertifizierung, Abnahmemessungen, Qualifizierung/Validierung, Beratung
- Auf- und Ausbau der Aktivitäten im In- und Ausland auf der Basis des existierenden TÜV-Netzwerkes





Reinraumtechnik ist:

Die **Kette aller Massnahmen** technischer oder betrieblicher Art,

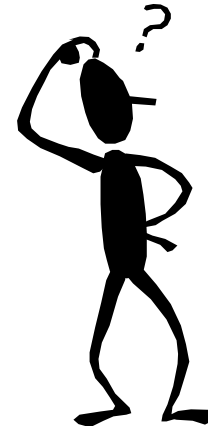
um

den **schädigenden** Einfluss

von

Verunreinigungen (Kontaminationen)

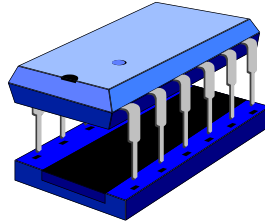
für **Produkte** oder **Personen** auszuschließen oder zu vermindern.



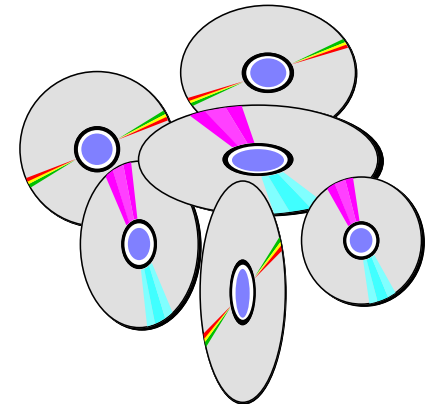
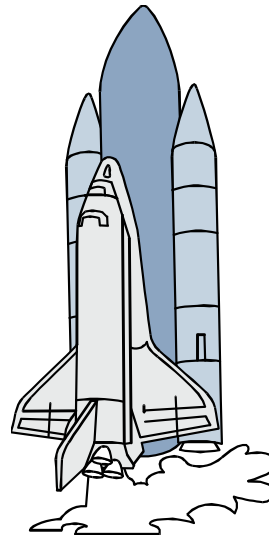
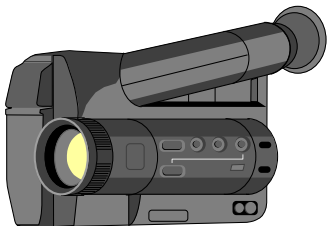


Anwendungsgebiete der Reinraumtechnik

- * Mikroelektronik
- * Mikrostrukturtechnik
- * Leiterplattentechnik
- * Dick- und Dünnschichttechnik
- * Feinwerktechnik
- * Optik



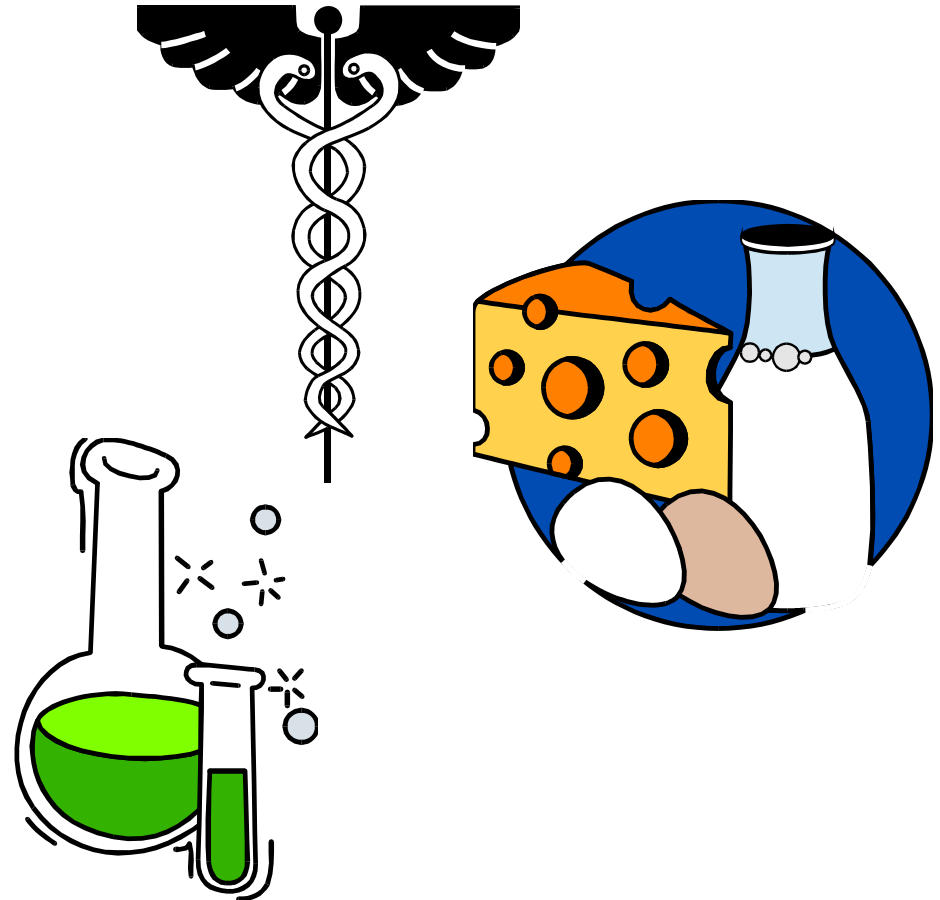
- * Glasfasertechnik
- * Lasertechnik
- * Raumfahrttechnik
- * Multi-Media Technologien





Anwendungsgebiete der Reinraumtechnik

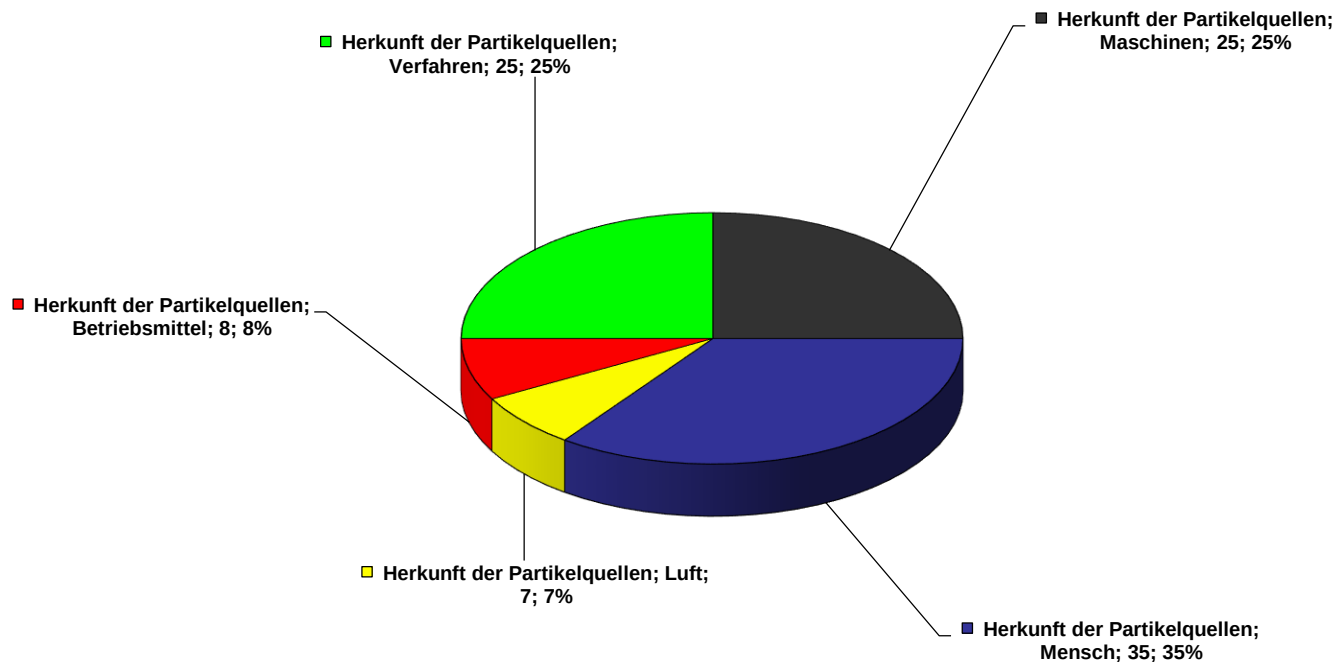
- * Pharmazie
 - * Lebensmittelindustrie
 - * Biotechnologie
 - * Medizinprodukte
 - * Laboratorien
 - * Wirkstoffproduktion
- + Krankenhäuser



Schädigende Einflüsse im Reinraum:



Partikelquellen in Reinräumen

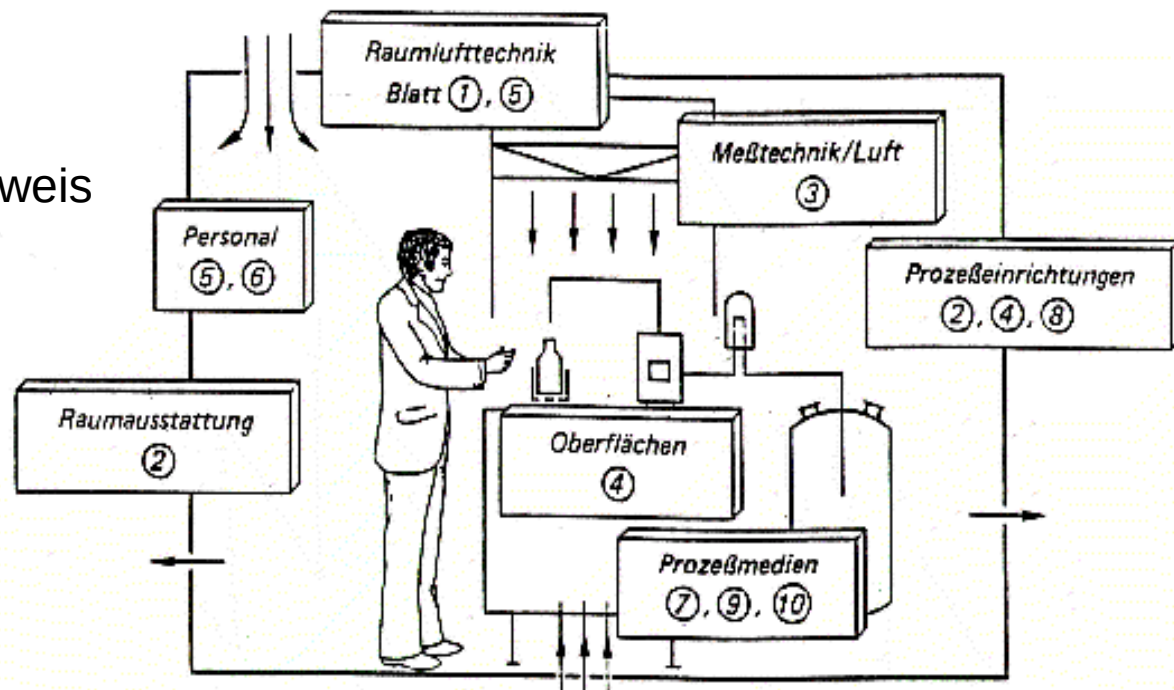


+ Keime, Schadgasmoleküle, Strahlung, Vibration, ESD, u.v.a.m



Zertifizierung in der Reinraumtechnik:

- Abnahmemessungen/Zertifizierung
- Qualifizierung/Validierung
- Rezertifizierung
- Requalifizierung
- Reinraumtauglichkeitsnachweis
- Schulung/Training

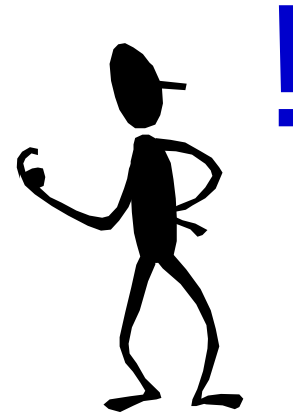




Reinräume werden heute für mehr und mehr Produktionsschritte benötigt, ohne Reinraumtechnik gibt es kein Frühstück, kein Auto würde fahren, viele Produkte und Anwendungen würde es ohne Reinraumtechnik nicht geben.

Prof. Weißsieker berät Sie vom Anfang des Projektes an:

- Machbarkeitsstudien,
- der Vorplanung,
- Basic and Detailed Engineering,
- der Installation,
- dem Commissioning/Inbetriebnahme
- bis zur Abnahme und Rezertifizierung,



welche Reinheitsklassen für Ihre Produktion angemessen und notwendig sind. Nicht nur für die Partikel und Keime in der Reinraumlufte, sondern auch für luftgetragene molekulare Verunreinigung (sog. AMC: Airborne Molecular Contamination), Medienreinheiten von Reinstwasser oder Reinstgasen, Oberflächenreinheiten und wie man diese herstellt, u.v.a.m.

Ergänzende Leitlinien Anhang 1

für die Herstellung steriler Arzneimittel



Dipl.-Phys.
Dr. Horst Weißsieker

Von der Industrie- und
Handelskammer zu Köln
öffentlich bestellter und
vereidigter Sachverständiger
für Reinraumtechnik

Maximal zulässige Partikelzahl pro m³ Luft

Reinraumklasse	Ruhezustand / at rest		Fertigung / in operation	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A (ISO 5 at rest)	3500 (100)	1	3500 (100)	1
B (ISO 5 at rest)	3500 (100)	1	350.000 (10.000)	2.000
C (ISO 7 at rest)	350.000 (10.000)	2.000	3.500.000 (100.000)	20.000
D (ISO 8 at rest)	3.500.000 (100.000)	20.000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Empfohlene Grenzwerte KBE (KolonieBildende Einheiten)

Reinraumklasse	Luftkeime KBE/m ³	Sedimentationsplatte Ø 90 mm KBE/4h	Kontaktplatte Ø 55 mm KBE	Handhuh- abklatsch 5 Finger KBE
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Vergleich der Reinheitsklassen ISO 14644 und EU-GMP

Partikelreinheitsklassen nach VDI 2083 bzw. DIN-ISO 14644-1

Klasse	Partikelgröße					
	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	5,0
1	10	2	k. F.	k. F.	k. F.	k. F.
2	100	24	10	4	k. F.	k. F.
3	1.000	237	102	35	8	k. F.
4	10.000	2.370	1.020	352	83	k. F.
5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	k.F.!!!
6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
7	k. F.	k. F.	k. F.	352.000	83.200	2.930
8	k. F.	k. F.	k. F.	3.520.000	832.000	29.300
9	k. F.	k. F.	k. F.	35.200.000	8.320.000	293.000

A/B	ISO 4,8 / 5
C	ISO 7
D	ISO 8

Partikelreinheitsklassen nach EU-GMP Annex 1

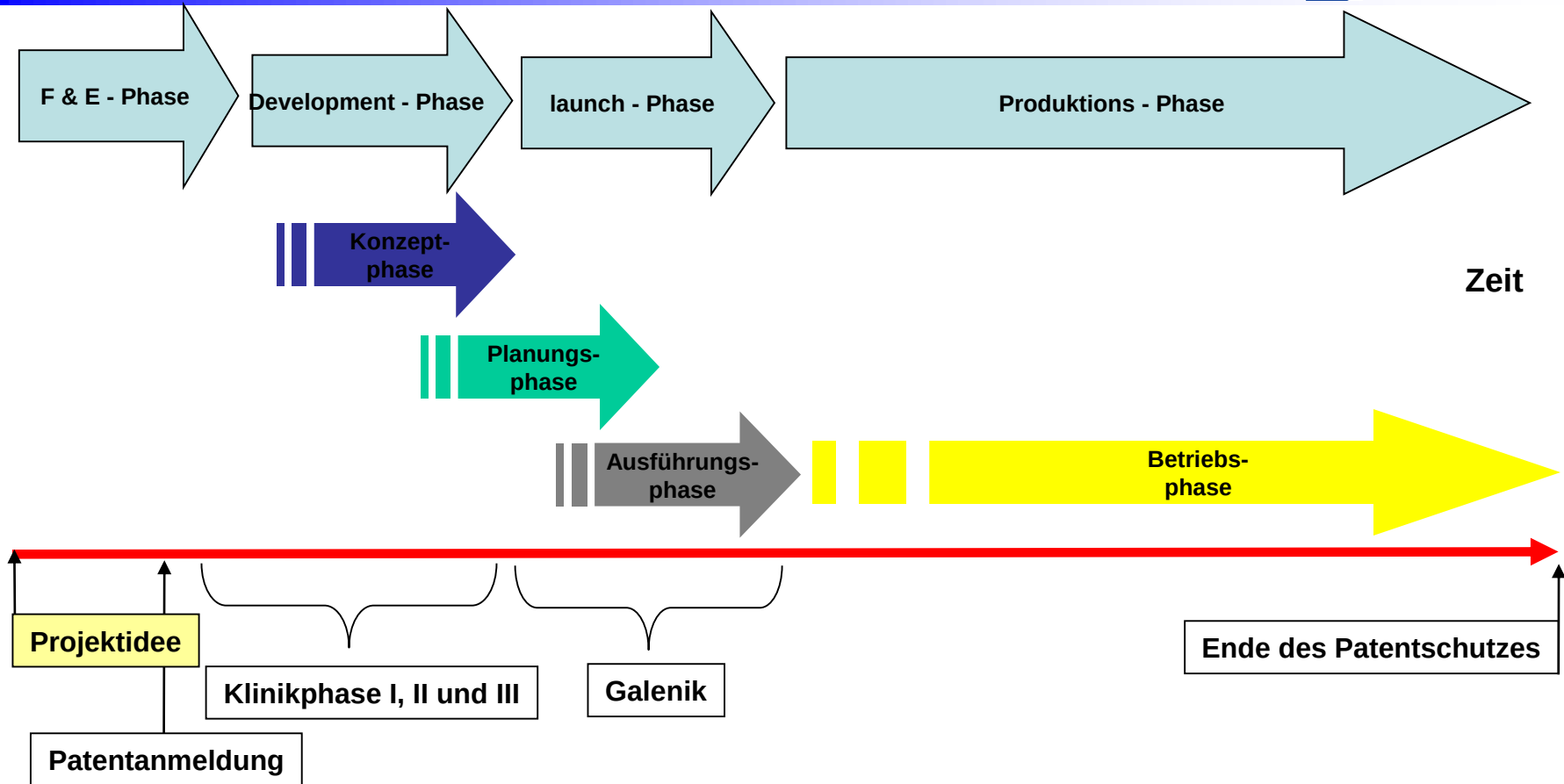
GMP	at rest		in operation	
	0,5	5,0	0,5	5,0
A	3.500	1	3.500	1
B	3.500	1	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	k. F.	k. F.

Life Cycle eines Pharmaproduktes

Dipl.-Phys.
Dr. Horst Weißsieker



Von der Industrie- und
Handelskammer zu Köln
öffentlich bestellter und
vereidigter Sachverständiger
für Reinraumtechnik



Nach Ende der Klinikphase II fällt die Entscheidung zur Produktion (d. h. erheblicher Anstieg der Kostenkurve) und es werden erste Konzepte (Studien) zur technischen Realisierung erstellt.

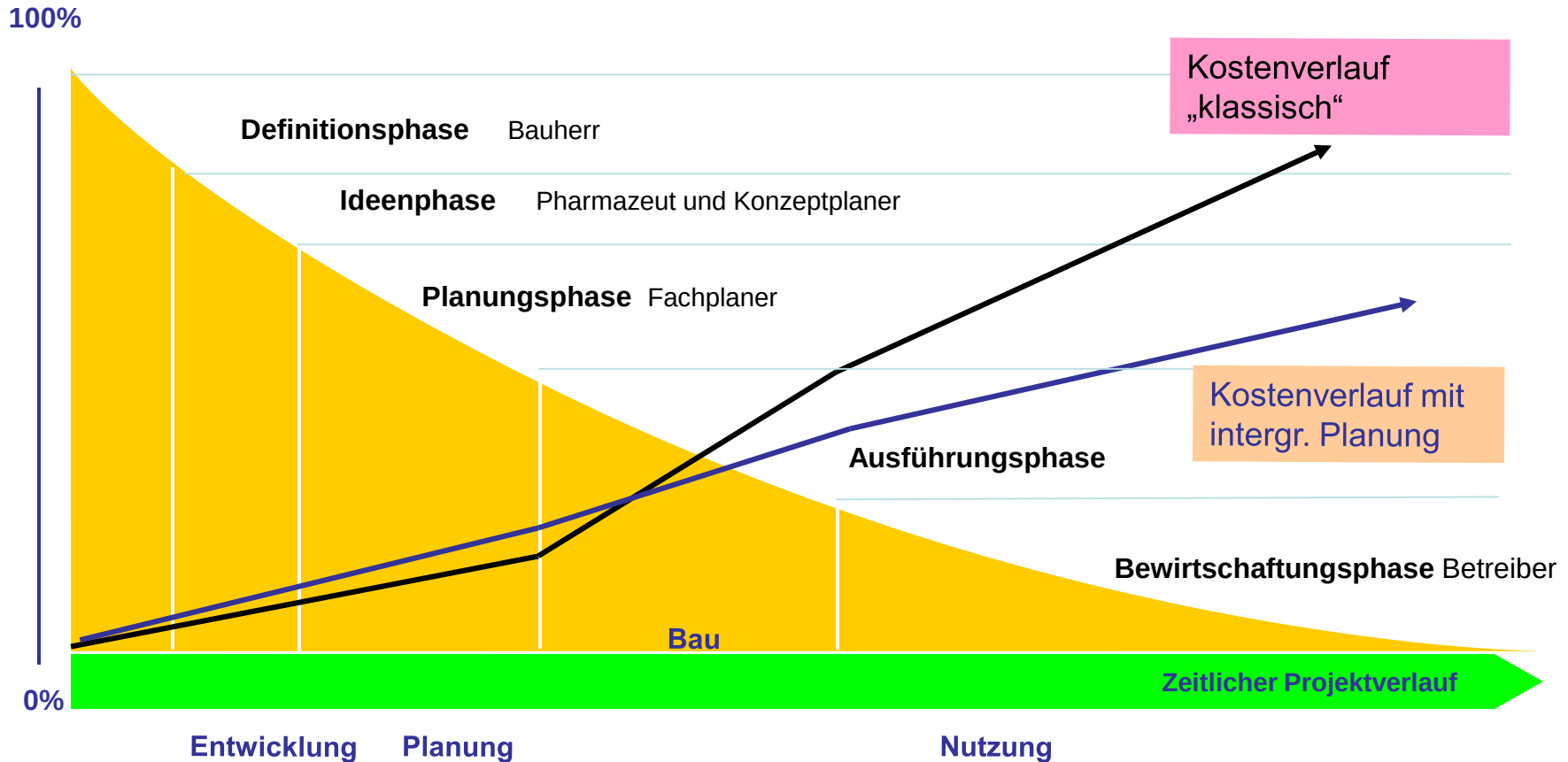
Während der Klinikphase III und der „launch-Zeit“: Engineering und technische Realisierung

Lebenszyklus eines Projekts



Dipl.-Phys.
Dr. Horst Weißsicker

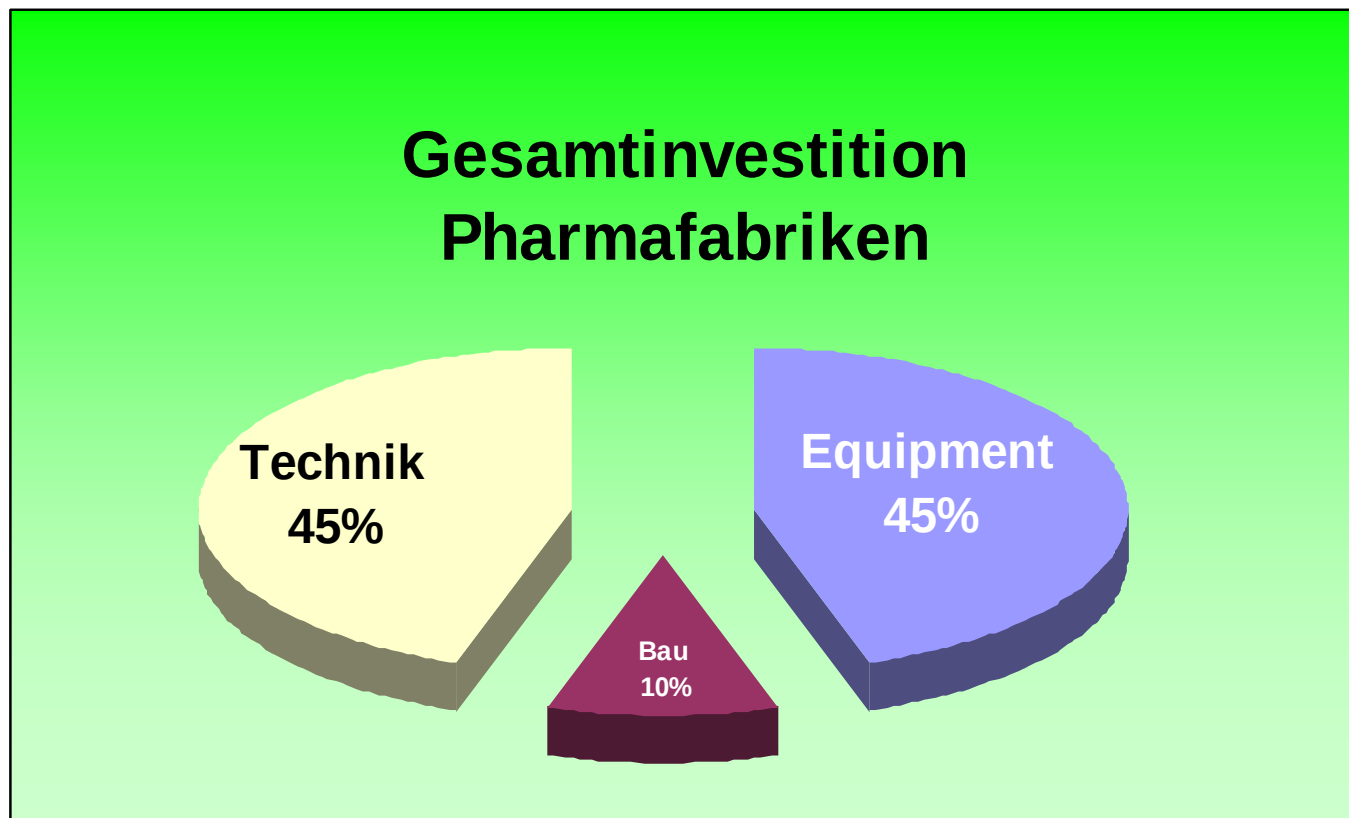
Von der Industrie- und
Handelskammer zu Köln
öffentlich bestellter und
vereidigter Sachverständiger
für Reinraumtechnik



Durch CAQ, integrierte Planung und ein installiertes Facility Management mit Asset Management System können in der Nutzung über 10 - 15 % der Kosten jährlich eingespart werden! Wir können Sie dabei unterstützen.



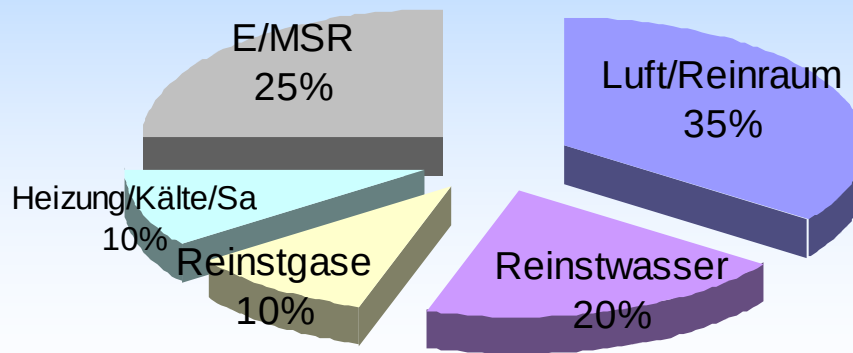
Wie sind zum Beispiel Pharmaprojekte in ihren Investitionsanteilen aufgeteilt, wo liegen die Schwerpunkte, auf was ist besonderes Augenmerk zu legen?





Wie splittet sich zum Beispiel in Pharmaprojekten die Technik auf,
wo liegen die Schwerpunkte, auf was ist besonderes Augenmerk zu legen?

Leistungsanteile Technik Pharmafabriken



Was heißt
Life Cycle Cost
of Ownership
für eine
Pharmaproduktion ?



Grundsätzlich ist folgende Reihenfolge einzuhalten und technisch sowie dokumentatorisch GMP-konform zu erstellen:

- Konzepterstellung mit GMP Review und FDA Preapproval
- Risikoanalyse und Fehler-Möglichkeiten- und Einflussanalyse zur Identifizierung der zu validierenden Systeme
- Erstellung des Lastenheftes durch den Kunden/Planer
- Erstellung des Pflichtenheftes durch den Lieferanten/GU
- Validation Master Plan oder Qualification Master Plan durch Kunden und Auftragnehmer
- Detaillierte Raumbücher und Equipmentdatenblätter
- Qualifizierung und Validierung - Planung, Ausführung und Abnahme



Pharmazeutische Produktionsprozesse können unterschieden werden nach:

- Bulk-Chemikalien/Wirkstoff-Synthese
- Bulk-Biotechnologie
- Feste Arzneiformen (Tabletten, Dragees, Kapseln, Brausetabletten etc.)
- Halbfeste Arzneiformen (Salben, Cremes, Zäpfchen u.ä.)
- Flüssige Arzneiformen (Parenteralia, Ophthalmika) und Gefriertrocknung
- Aerosole und Sprays

Bewertung der Herstellung:

- Normale Wirkstoffe
- Hochaktive Wirkstoffe
- Radioaktive Wirkstoffe
- Steroide Wirkstoffe
- Zellverändernde Wirkstoffe
- Kanzerogene Wirkstoffe
- Erbgutschädigende Wirkstoffe

Je nach Art der Herstellung sind unterschiedliche Anforderungen an die Produktionsumgebung und die Qualifizierung zu beachten.



Produktionskette einer Feststoffproduktion

Für die Qualifizierung und Validierung wird die gesamte Produktionskette vom Wareneingang bis zum Warenausgang betrachtet.:

- Wareneingang
- Wareneingangskontrolle/Qualitätskontrolle
- Rohwarenlager
- Transportlogistik/Material- und Personalfluss
- Dispensation/Vorkonfektionierung
- Granulierung
- Mischung/Vermahlung
- Tablettierung
- Dragierung
- Verkapselung
- Primärverpackung/Blisterung
- Sekundärverpackung
- Inprozesskontrolle/Qualitätskontrolle
- Kartонierung
- Quarantäne
- Ausgangslager
- Warenausgang

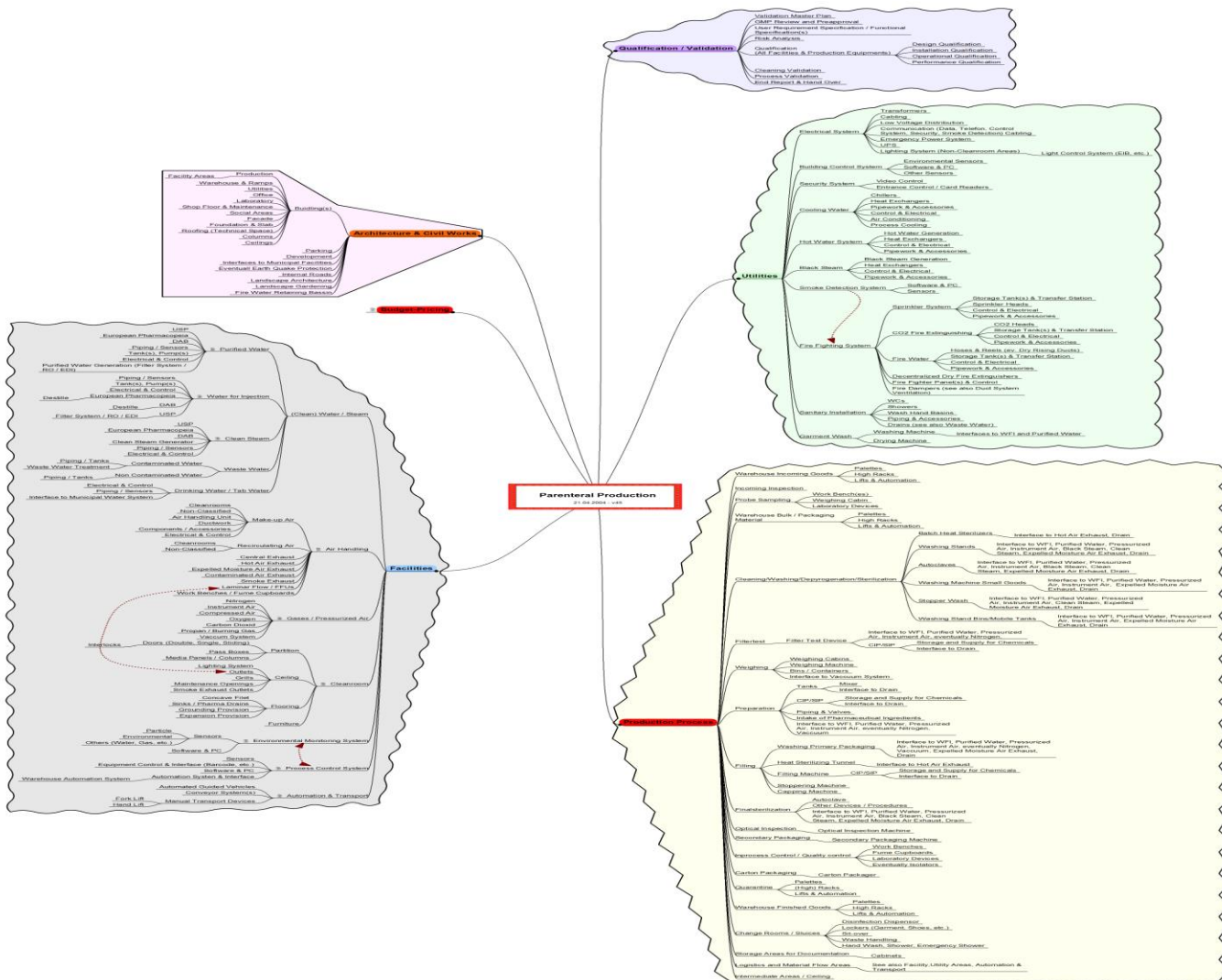


Produktionskette einer Parenteralia-Produktion:

- Wareneingang
- Wareneingangskontrolle/Qualitätskontrolle
- Rohwarenlager
- Transportlogistik/Material- und Personalfluss
- Dispensation/Vorkonfektionierung
- Ansatz
- Primärpackmittelreinigung
- Heißluftentpyrogenisierung
- Abfüllung
- Stopfenaufgabe
- Verbördelung
- Autoklavierung
- Optische Kontrolle
- Inprozesskontrolle/Qualitätskontrolle
- Bedrucken und Sekundärverpackung
- Kartонierung
- Quarantäne
- Ausgangslager
- Warenausgang



Die komplexen Zusammenhänge eines Parenteralia- Projekts





Validation Master Plan und Validierungsmanagement

- a. Risikoanalyse, Ishikawa und FMEA
 - Qualifizierung und Validierung
 - a. Was ist zu qualifizieren?
 - b. Parallelität von Engineering und Qualifizierung
 - c. Der Validation Master Plan
 - d. Raumbücher und Equipment-Datenblätter
 - e. Die Qualifizierungsphasen DQ, IQ, OQ
 - f. Reinigungsvalidierung
 - g. GAMP-Qualifizierung/Validierung
 - Referenzen
 - Curricula Vitae



Unsere Leistungen im Vorfeld:

1. Erstellung von Validation Master Plänen
2. Erstellung von Master Qualification Plänen
3. Lastenhefte/User Requirements
4. Risikoanalysen / Qualification Need Analysis
5. Validierungs-/Qualifizierungsablaufplanung für
6. GMP-Review und Unterstützung bei Behördenvoranfragen (RP)
7. Validierungsunterstützung



Validation Master Pläne beinhalten:

1. Einleitung
2. Zielsetzung
3. Geltungsbereich
4. Gesetzliche Grundlage
5. Organisation und Verantwortlichkeiten
 - 5.1 Organigramm
 - 5.2 Verantwortlichkeiten
6. Ablageort und Verteiler

Fortsetzung nächste Seite



7. Methodik der Qualifizierung

7.1 Grundsätze

7.2 Kennziffernsystem

7.3 Validierungsdokumente

7.4 Allgemeine Akzeptanzkriterien

7.5 Prüfvorschriften

8. Verfahrensbeschreibung

8.1 Allgemeine Verfahrensbeschreibung

8.2 Spezielle Verfahrensbeschreibungen

9. Projektbeschreibung

9.1 Allgemein

9.2 Projektanforderung

9.3 Projektübersichtsplan

Fortsetzung nächste Seite



10. Prozessanlagen und Equipment Data Sheet

11. Beschreibung der Räumlichkeiten

- 11.1 Raumbuch
- 11.2 Personal- und Materialfluß
- 11.3 Bauausführung
- 11.4 Gebäudesicherheit/Brandschutz
- 11.5 Ex-Zonen

12. Logistik – Lagertechnik

13. Infrastruktur

14. CIM

15. Reinigung und Hygieneplan

16. Ergänzende Qualitätssicherungsprogramme

Fortsetzung nächste Seite



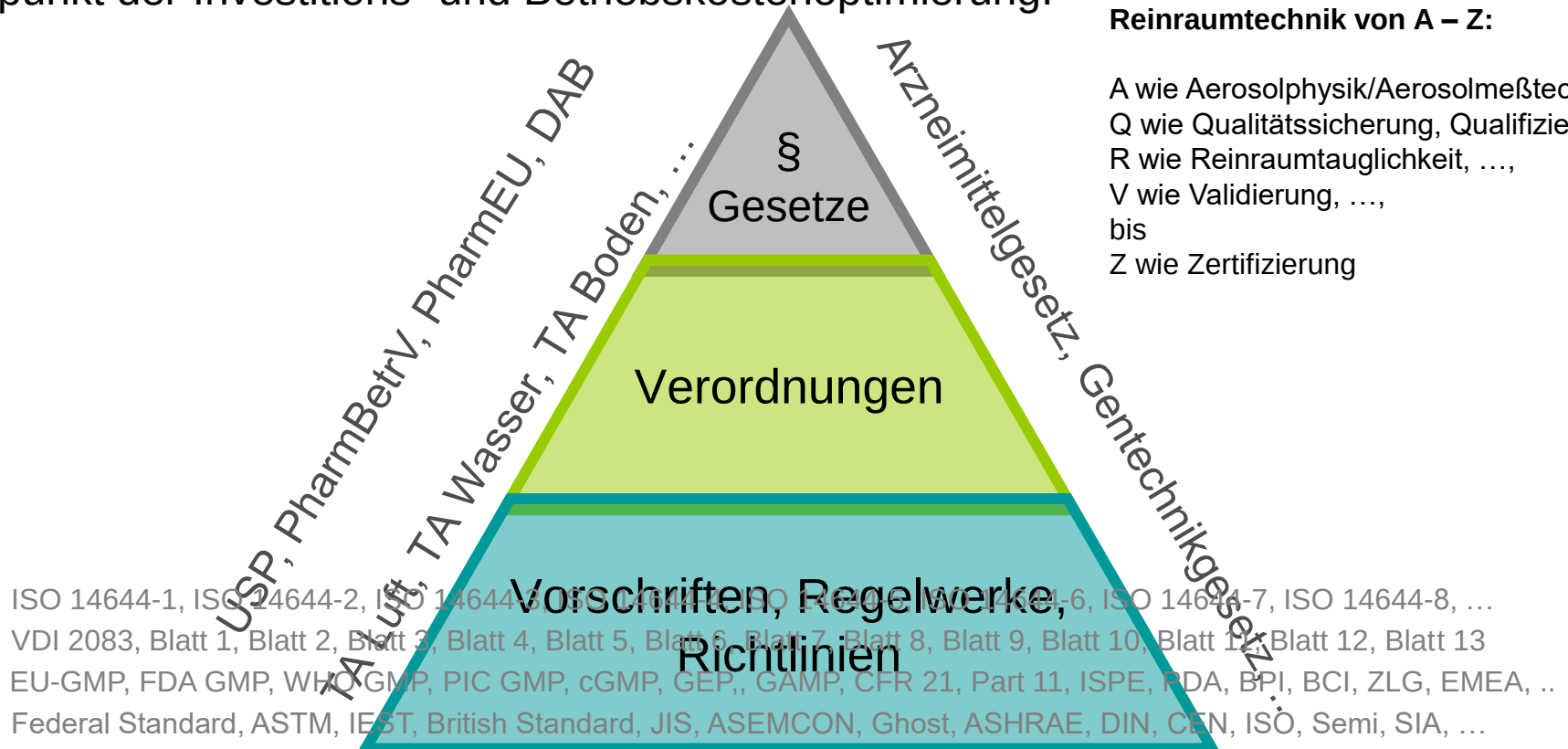
17. Qualitätsmanagementhandbuch (QMB)
18. Arbeitsanweisungen
19. Wartungs- und Instandhaltungsprogramme
20. Kalibrierung
21. Schulung der Mitarbeiter
22. Validierungsmatrix
23. Terminplan
24. Literatur
25. Begriffe und Abkürzungen
26. Anlagen
 - 26.1 Raumbuch
 - 26.2 Equipment-Datenblätter, soweit vorhanden



Kennen Sie sich im Dschungel der Vorschriften und Regelwerke aus? Unser Team verbindet Prozess-Know-How Ihrer Fertigungsprozesse mit den resultierenden Anforderungen für die Reinraumtechnik und berät Sie bei der Auswahl der Spezifikationen und Nutzeranforderungen – immer auch unter dem Gesichtspunkt der Investitions- und Betriebskostenoptimierung.

Reinraumtechnik von A – Z:

A wie Aerosolphysik/Aerosolmeßtechnik, ...
Q wie Qualitätssicherung, Qualifizierung, ...
R wie Reinraumtauglichkeit, ...,
V wie Validierung, ...,
bis
Z wie Zertifizierung



Zertifizierung gem. VDI 2083 und ISO 14644 / ISO 14698 und weiterer Richtlinien und Regelwerke, z.B. in der Pharmazie zusätzlich:

- WHO GMP
- PIC GMP
- FDA GMP/CFR 21
- EU GMP
- GHTF/SG1/SG2/SG3/SG4
Harmonization Guide
- USP
- GAMP (ISPE)
- FDA CFR 21 Part 11 - CDER
- DAB

WHO: World Health Organization

PIC: Pharmaceutical International Convention

FDA: Food and Drug Administration

CFR: Code of Federal Regulation

GMP: Good Manufacturing Practice

CFR: Code of Federal Regulation

GAMP: Good Automation Manufacturing Practice

TC: Technical Committee

USP: United States Pharmacopeia

DAB: Deutsches Arzneibuch

+ related Papers of ISPE, PIC, etc.

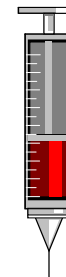


U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Qualifizierung/Validierung gemäß GxP Regulations:

- GMP Good Manufacturing Practice
- GCP Good Clinical Practice
- GLP Good Laboratory Practice
- GDP Good Distribution Practice
- GSP Good Storage Practice
- GEP Good Engineering Practice



International Society of
Pharmaceutical Engineers





Beratung

Gemäß der geltenden Gesetze, Verordnungen sowie nationalen und internationalen Standards beraten unsere Experten und Sachverständigen bei:

- Machbarkeitsstudien
- Personal- und Materialflußkonzepten und Simulation
- Reinraum-, Reinheits- und Hygienekonzepten gem. ISO, VDI, IEST, GMP, Semi
- Produkt-/Personen-/Umweltschutzkonzepten
- Lasten- und Pflichtenhefte
- Überwachung- und Monitoring/Gebäude- und Prozeßleittechnik gem. GMP und GAMP
- Einrichtungskonzepten / Layoutoptimierung
- Strömungssimulation in Reinnräumen

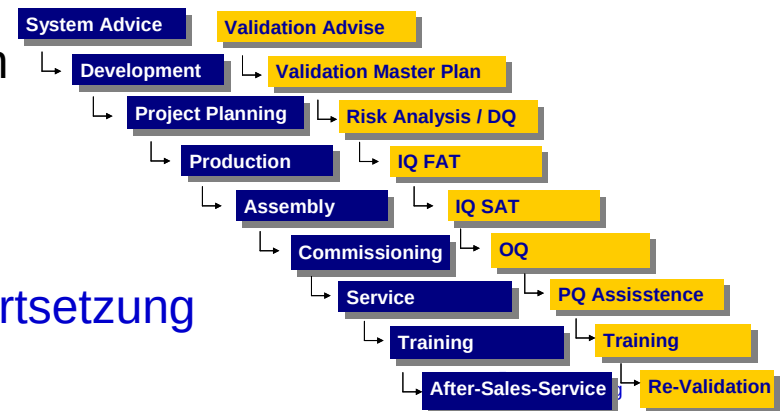


Fortsetzung

- Reinraumtauglichkeit von Komponenten, Systemen und Fertigungseinrichtungen
- Filterauslegung für Partikel, AMC und Filterstandzeiten
- Lüftungsanlagen für Aussenluft/Umluft/Prozeßfortluft/ Entrauchung von Reinräumen
- Brandschutz
- Ex-Schutz
- Reinstwasser- und Reinstgasversorgungssystemen
- Reinraum- und GMP-Schulung, Mitarbeitertraining, Train-the-Trainer-Programmen
- Optimierung Investitions- und Betriebskosten
- Wartung/Maintenance-Programmen



Fortsetzung





Beratung

Im Pharmabereich zusätzlich:

- Validierungs-/Qualifizierungs-Masterplan,
- Risikoanalysen, GMP-Review und Preapproval bei den Genehmigungs- und Aufsichtsbehörden

Im Lebensmittelbereich zusätzlich:

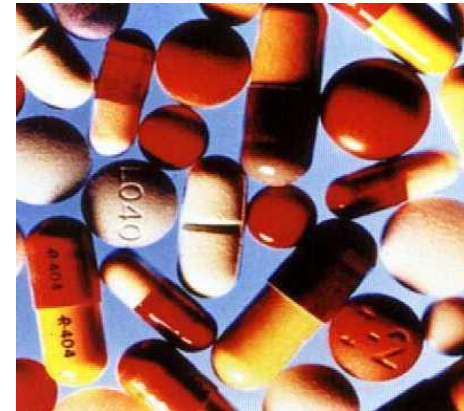
- HACCP-Konzepte

Im Kosmetikbereich zusätzlich:

- Kosmetik-GMP-Konzepte

Im Krankenhausbereich zusätzlich:

- VDI 2167, DIN 1946 Blatt 4





Planungs- und baubegleitende Unterstützung bei Neu- und Umbauten

Gemäß der geltenden Gesetze, Verordnungen sowie nationalen und internationalen Standards unterstützen unsere Experten und Sachverständigen:

- Bauüberwachung, regelmäßigen Baubegehungen und Bauzustandsfeststellungen
- Unterstützung bei der Lieferantenauswahl, Lieferantenbewertung, Auditierung
- Beratung und Schlichtung von Streitfällen zwischen Auftraggebern und Lieferanten



Zertifizierung - Rezertifizierung

Gemäß der geltenden Gesetze, Verordnungen sowie nationalen und internationalen Standards zertifizieren und dokumentieren unsere Experten und Sachverständigen in Reinräumen, reinen Arbeitsplätzen, Isolatoren, Einhausungen:

- Reinheitsklassen für:
 - Partikel
 - Mikroorganismen
 - AMC (luftgetragene molekulare Verunreinigungen)
 - Oberflächen
 - Reinstmedien
- Filterdichtsitz, Filterintegrität und Filterabscheideraten
- Umgebungsparameter in den Reinräumen
(Temperatur, Feuchte, Differenzdruck, Schall, Beleuchtung, Strömungsgeschwindigkeit, ESD, EMI)
- Strömungsvisualisierung und Strömungsrichtung
- Luftmengen- und Raumluchtwechselbestimmung
- Leistungs- und Worst-case-Messungen für Lüftungsanlagen
- Monitoringsysteme, Gebäude- und Prozeßleittechniksysteme

Good



Better



Best





Zertifizierung - Rezertifizierung

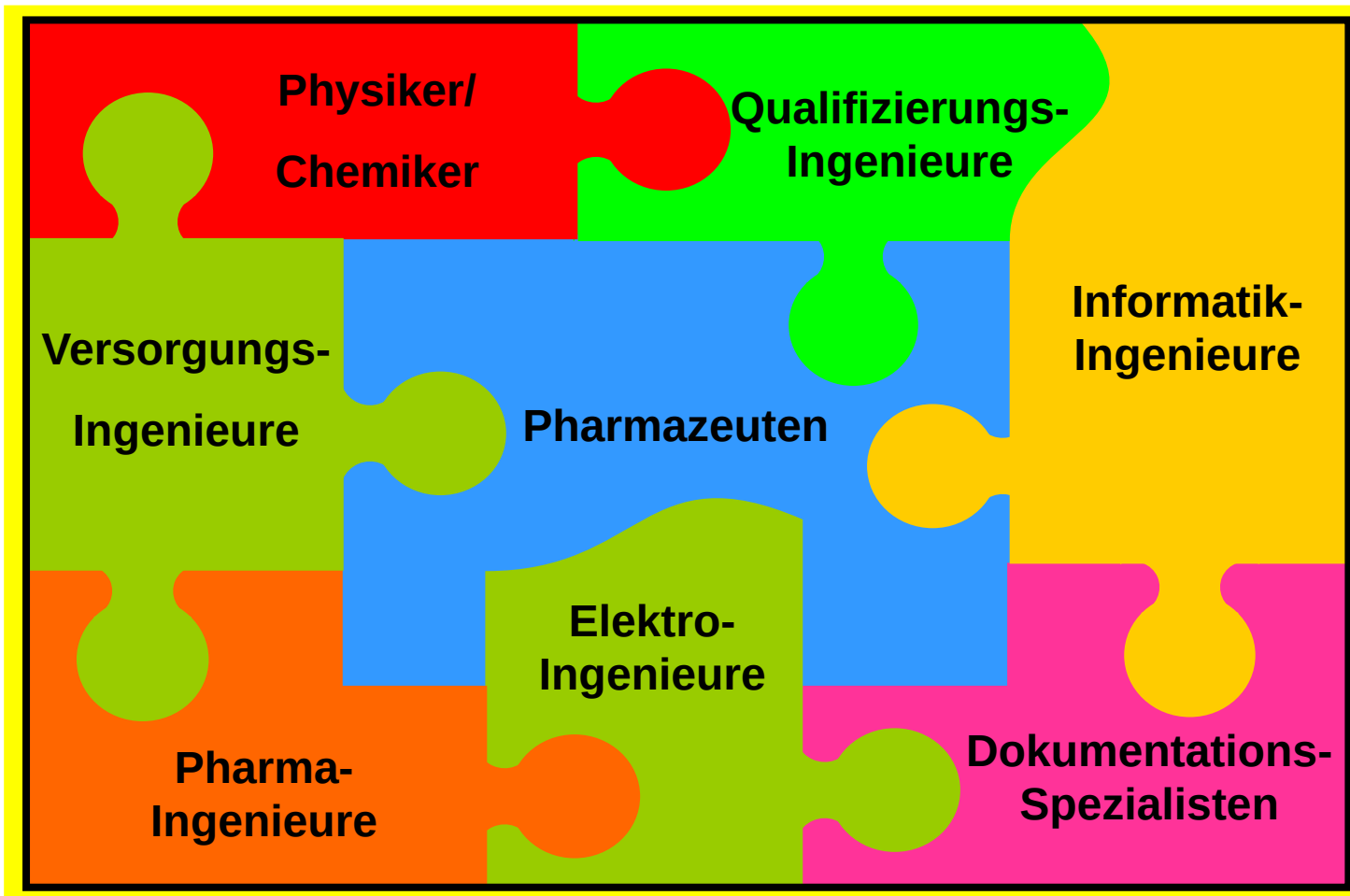
- Reinraumtauglichkeit von Komponenten (z.B. Reinraumdecken, -Wänden, -Fußböden, Einbauten), Systemen und Fertigungseinrichtungen
- im Pharmabereich:
 - Design-Qualifizierung,
 - Installations-Qualifizierung,
 - Kalibrierung,
 - Operational-Qualifizierung,
 - Performance-Qualifizierung-Unterstützung
- im Krankenhausbereich zusätzlich:
 - Nachweise nach VDI 2167 und DIN 1946, Blatt 4, VDI 6022

Interdisziplinäres Qualifizierungs-Team



Dipl.-Phys.
Dr. Horst Weißsieker

Von der Industrie- und
Handelskammer zu Köln
öffentlich bestellter und
vereidigter Sachverständiger
für Reinraumtechnik

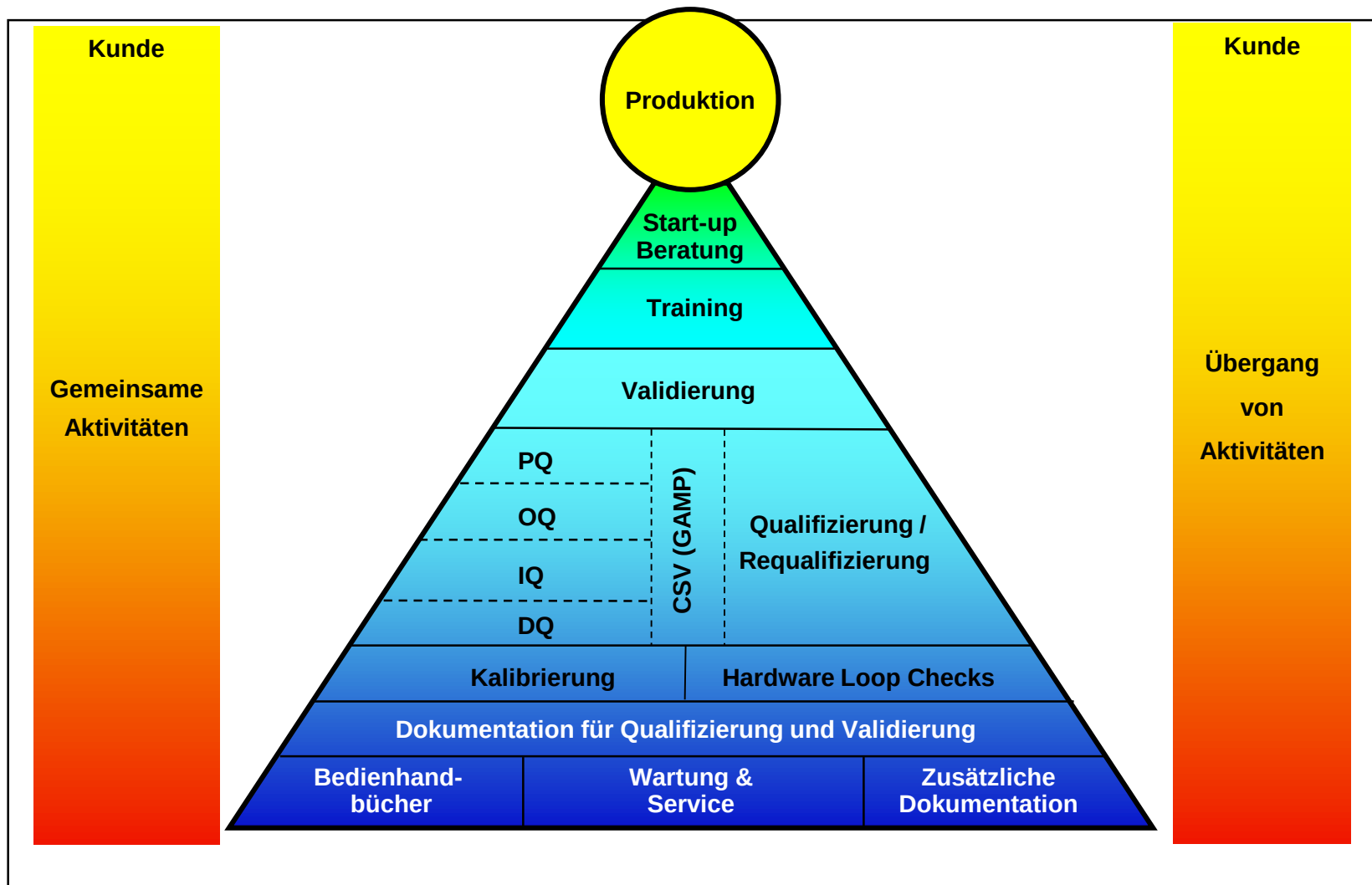


GMP-gerechte Produktion



Dipl.-Phys.
Dr. Horst Weißsicker

Von der Industrie- und
Handelskammer zu Köln
öffentlich bestellter und
vereidigter Sachverständiger
für Reinraumtechnik





Systemberatung

Validierungsberatung

Entwicklung

Validation Master Plan

Projektplanung

Risikoanalyse / DQ

Produktion

IQ FAT

Montage/Fertigung

IQ SAT

Inbetriebnahme

OQ

Service/Wartung

PQ Assistance

Training

Training

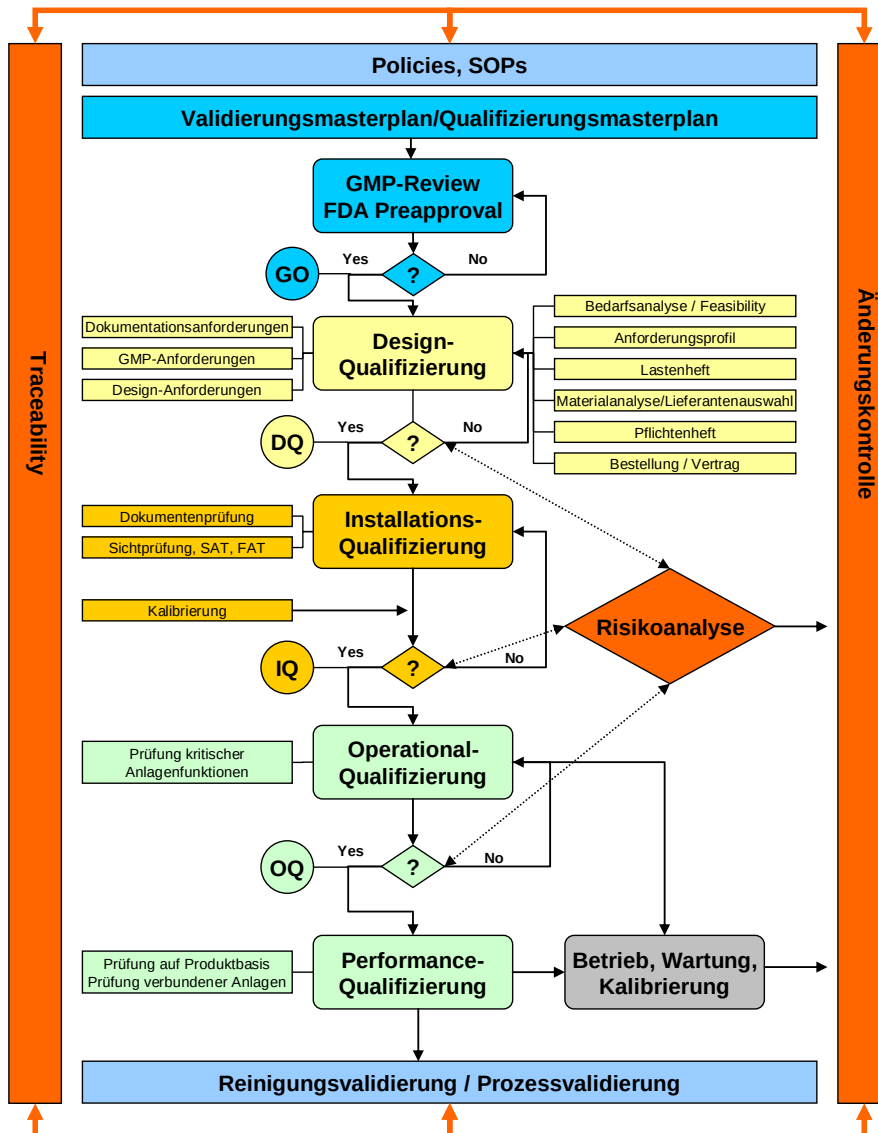
After-Sales-Service

Re-Validierung

**Kompletter
Validierungs-/
Qualifizierungsservice**

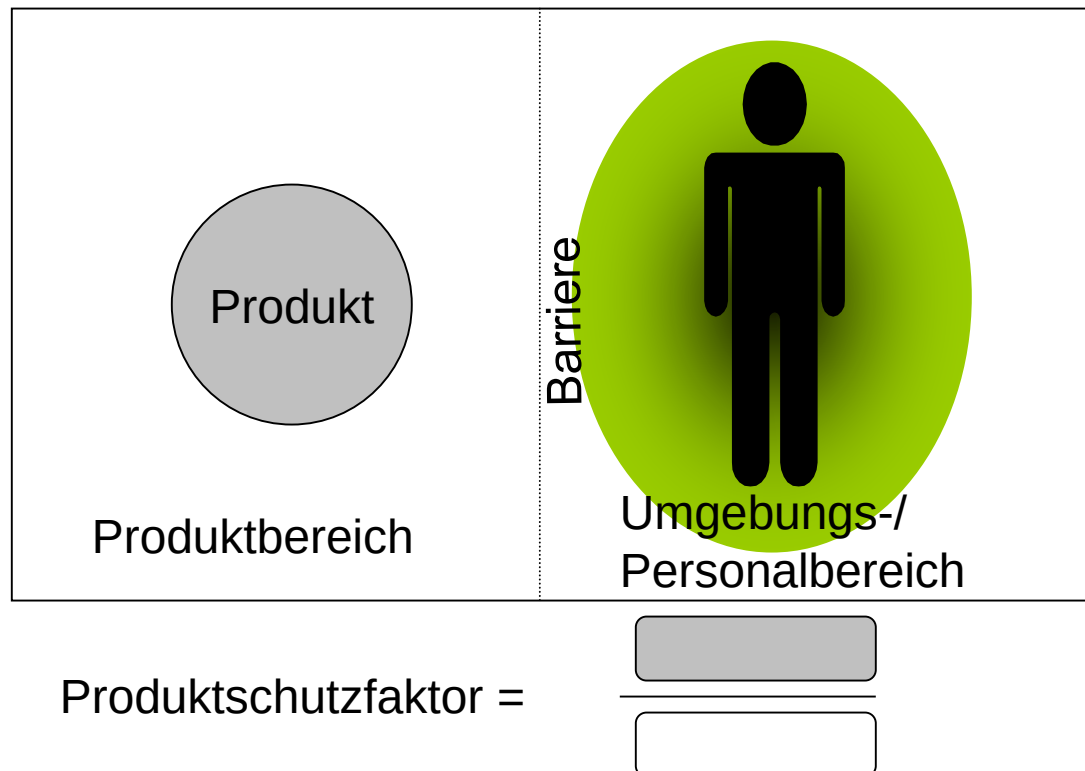


Qualifizierungs- und Validierungs- Lebenszyklus



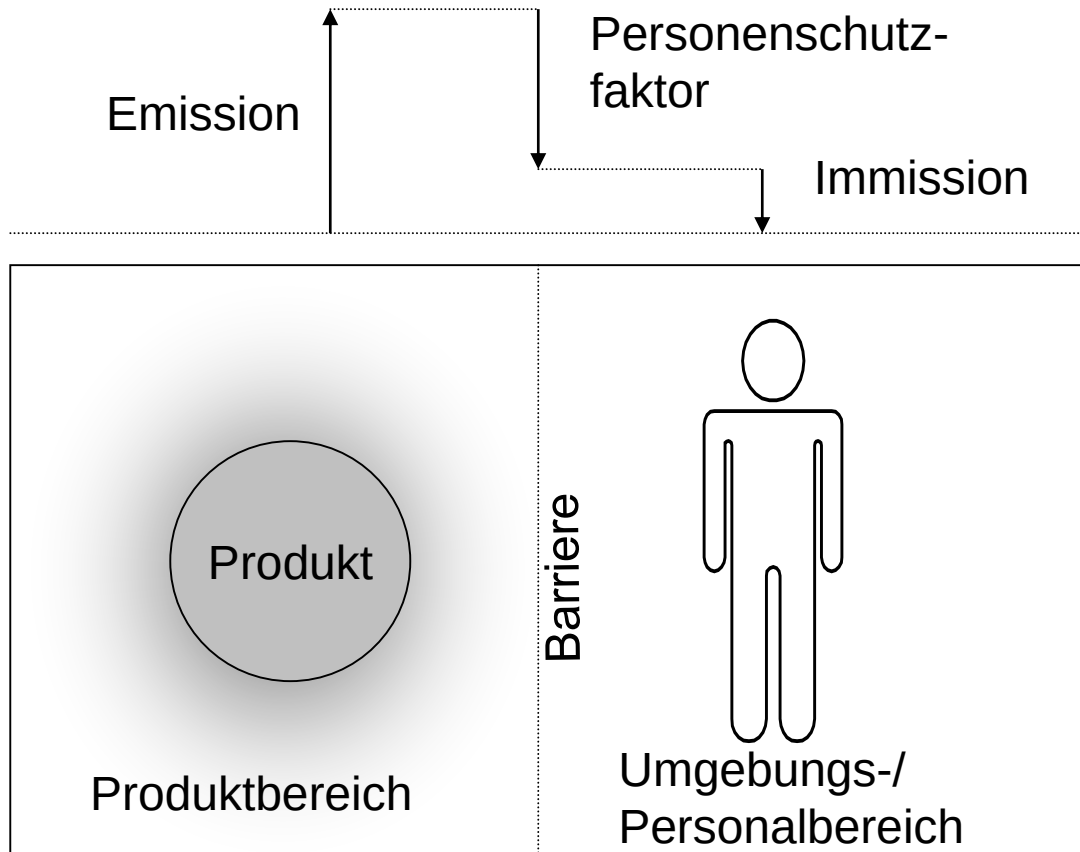


Pharmazeutische Reinraumtechnik heißt Produktschutz:





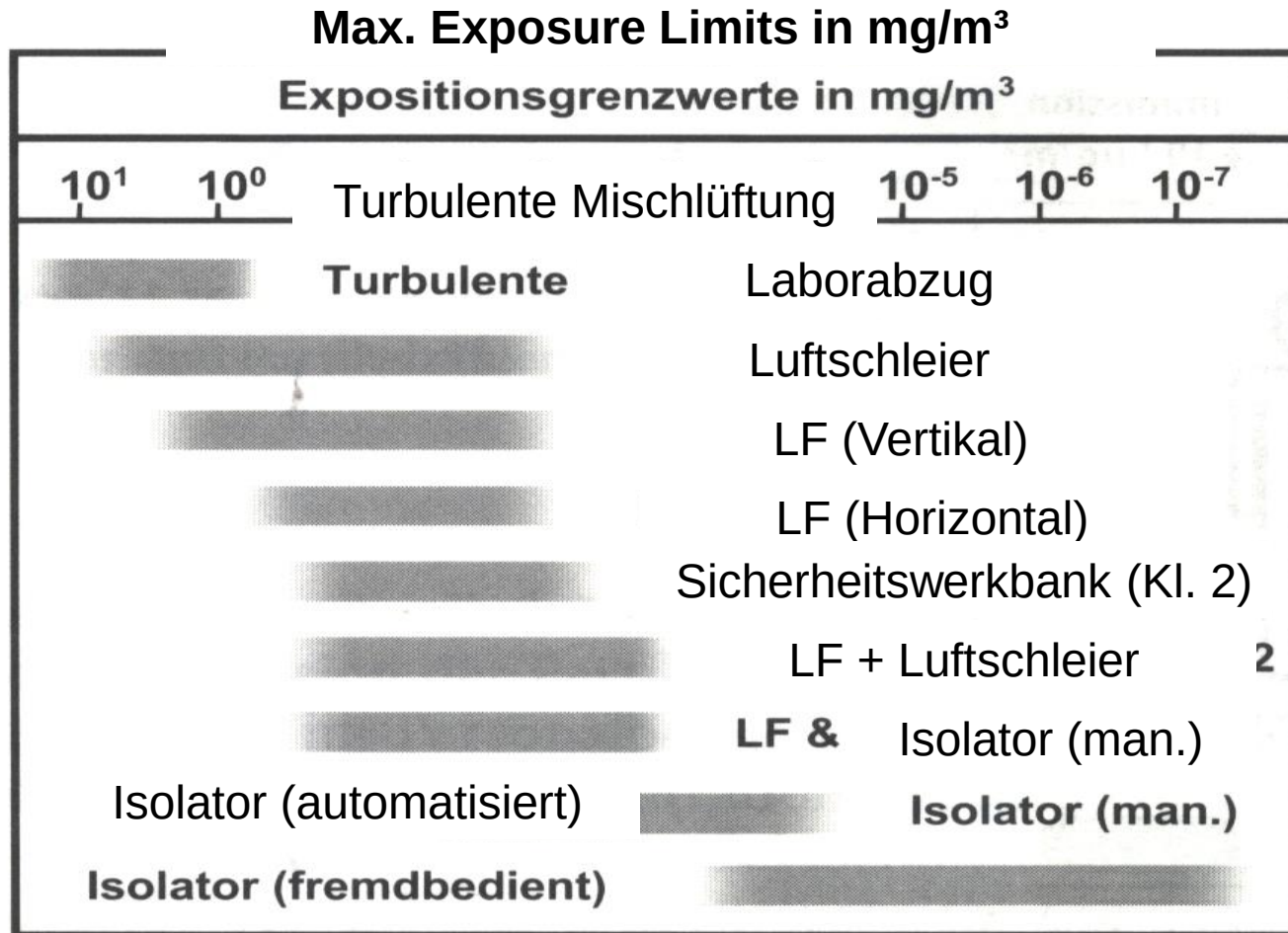
Pharmazeutische Reinraumtechnik heißt auch Berücksichtigung des Personenschutzes, Erreichung und Einhaltung von OEL-Leveln:



Personenschutzfaktor =



LF: Laminar Flow
Low Turbulent Displacement Flow



Schutzsysteme und Systemlösungen

Kategorisierung der Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit vom OEL-Level

Category Enrollment Criteria					
	1	2	OEL Category	4	5
Enrollment Criteria	1	2	3	4	5
Potency (mg/day)	>100	>10-100	0.1-10	<0.1	<0.1
Severity of acute (life-threatening) effects	low	low/mod	moderate	mod/high	high
Acute warning symptoms	good	fair	fair/poor	poor	none
Onset of warning symptoms	immediate	immediate	may be delayed	delayed	none
Medically treatable	yes	yes	yes	yes	yes/no
Need for medical intervention	not required	not required	not required	may be required	required
				immediatly	immediatly
Acute toxicity	slightly toxic	moderately toxic	highly toxic	extremely toxic	super toxic
Sensitization	not a sensitizer	mild sensitizer	moderate sensitizer	strong sensitizer	extreme sensitizer
Likelihood of chronic effects (e.g., cancer, repro, systemic)	unlikely	unlikely	possible	probable	known
Severity of chronic (life-shortening) effects	none	none	slight	maoderate	severe
Cumulative effects	none	none	low	moderate	high
Reversibility	reversible	reversible	may not be reversible	may not be reversible	irreversible
Alteration of quality of life (disability)	no	no	yes/no	yes	yes



Überprüfung welche gebäudetechnischen bzw. medientechnischen Leistungen zu qualifizieren sind:

- Reinraumtechnik (Decke, Wände, Böden, Isolatoren, Zonen- und Druckkonzepte)
- Lüftungs- und Klimatechnik (HVAC: Heating, Ventilating, Air Conditioning)
inkl. Heizung, Kühlung, Befeuchtung
- Reinstwassertechnik (Vollentsalztes [VE] Wasser, Aqua Purificata [AP],
Aqua per Injectabilia oder Water for Injection [WFI])
- Reinstdampftechnik
- Prozessdampfversorgung
- Trinkwasser (Warm und Kalt), Ver- und Entsorgung
- Prozeßwasser, Ver- und Entsorgung
- Ablufttechnik, Staubsaugtechnik, Vakuumtechnik
- Prozessluftversorgung
- Sanitärtechnik
- Brandschutztechnik (Sprinkler, CO₂ -Löschanlagen, etc.)
- Elektroversorgung, Stark- und Schwachstrom, Kommunikationstechnik
- Sicherheits- und Überwachungstechnik
- Beleuchtungstechnik



Qualifizierung von Hilfsgeräten und Mess- und Analysengeräten

Weiterhin zu qualifizieren sind die Hilfsgeräte für die Herstellung, zum Beispiel:

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

Ebenso wichtig für die pharmazeutische Produktion und somit auch für die Qualifizierung sind die Mess- und Analysengeräte, zum Beispiel:

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



Es wird unterschieden nach:

- Qualifizierung und/oder Equipmentvalidierung
- Prozessvalidierung
- Computervalidierung
- Reinigungsvalidierung

Übersicht Qualifizierung / Validierung

Die Qualifizierung stellt sicher, dass die Fabrik, der Prozess oder das System im Übereinstimmung mit Designspezifikationen errichtet worden sind und dass diese dauerhaft und zuverlässig die Spezifikationen des Lastenheftes erfüllen. Die Qualifizierung wird im allgemeinen in 4 Phasen durchgeführt:

- 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 Fabrik, des Prozess-Equipments und des Kontrollsystems die Anforderungen der Lastenhefte, die Current Good Manufacturing Practices, die Anforderungen der allgemeinen Qualitätssicherung und die Anforderungen der Umwelt- und Arbeitssicherheit erfüllt.

- Folgende Dokumente sollten überprüft werden:
- Regel- und Instrumenten-Schemata (R&I-Schemen)
- Prozessanlagenbeschreibungen
- Layouts
- Lastenhefte
- Automatisierungsanforderungen / Logistik
- Konzept der Versorgungssysteme (Medien, Lüftung, Heizung, Klima, etc.)
- Zonenkonzept für Reinheit und Differenzdruck
- Lastenhefte der Prozesse
- Prozessflussdiagramme
- Genehmigungen von Umwelt- und Aufsichtsbehörden



Als Prüf- und Akzeptanzkriterien dienen die in den Regelwerken oder betriebsinternen Arbeitsanweisungen oder Policies enthaltenen Anforderungen und Beschreibungen. In den DQ-Prüfplänen muss für die einzelnen Systeme und Anlagen der Umfang der Prüfungen festgelegt werden. Die oben angegebene DQ-Checkliste gibt nur übergeordnete Stichworte, die für die jeweilige Anlage ausformuliert werden müssen.





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.

Die Installationsqualifizierung sollte enthalten:

- Factory Acceptance Test / Vor-Ort-Test beim Lieferanten
- Lieferanten-Audits bei nicht-materiellen Leistungen
- Personalfuss-Diagramme
- Materialfluss-Diagramme
- Medieninstallationen
- Installation der technischen Gebäudeausrüstung
- Equipment-Installation wie spezifiziert in Lasten- und Pflichtenheften
- Automatisierungstechnik installiert wie in Lasten- und Pflichtenheften spezifiziert
- Instrumenten-Installation wie spezifiziert in den R&I-Schemata und Loop-check der installierten Systeme
- Betriebs- und Wartungshandbücher aller eingebauten Systeme und Anlagen
- Ersatzteillisten
- Überprüfung mit den lokalen Anforderungen der pharmazeutischen Herstellung



Akzeptanzkriterien für die Installationsqualifizierung

Jedes installierte Systeme muss mit der Design-Dokumentation übereinstimmen.

- Die erforderlichen IQ-Lieferanten-Dokumente müssen auf GMP-Übereinstimmung und Korrektheit überprüft werden.
- Alle Anlagen und Instrumente müssen die Spezifikationen (Typen, Material, Materialspezifikation für Materialien im Produktkontakt, etc.) erfüllen.
- Elektrische Systeme müssen auf die Einhaltung der Planungsdaten und -Spezifikationen überprüft werden.
- Alle Komponenten, Anlagen und Systeme müssen über eine Kennzeichnung verfügen und diese Kennzeichnung muss auf allen Schemata und Zeichnungen mit der Kennzeichnung auf dem Gerät, der Anlagen übereinstimmen.
- Alle Anlagen, Systeme, Subsysteme, Rohrleitungen und Kanäle müssen die Anforderungen an Druckhaltung und Dichtheit erfüllen.
Entsprechende Prüfprotokolle müssen erstellt und die Parameter getestet werden.

- Alle Anlagen, Systeme, Subsysteme, Rohrleitungen und Kanäle müssen die Anforderungen an Reinheit erfüllen. Entsprechende Prüfprotokolle müssen erstellt und die Parameter getestet werden. Es muss sichergestellt, geprüft und dokumentiert sein, dass keine Wassersäcke in Rohrleitungen vorkommen, der Ablauf und die Entleerbarkeit von Behältern und Prozessgeräten gesichert ist. Schweißnachweise und Schweißinspektionen für Rohrleitungen und Logbücher über den korrekten Einbau von Kanälen müssen vorliegen, geprüft und die Prüfung dokumentiert sein.
 - Materialien im Kontakt oder mit Einfluss auf die Produktintegrität (Korrosionfestigkeit, Ausgasung, Auswaschung, Partikelfreisetzung und mikrobiologisches Verhalten, etc.) müssen spezifiziert, geprüft und dokumentiert sein.
 - Ersatzteillisten sind gemäß Vorgaben DQ zu prüfen.
 - Überprüfung der Wartungs- und Betriebshandbücher mit der Installation auf Vollständigkeit und Korrektheit.
 - Überprüfung aller Dokumente und Protokolle auf adäquate Unterschriftenregelung und Einhaltung der Unterschriftenregelung, Prüfung der Genehmigung und Ablage, Überprüfung der Verfügbarkeit für ggf. stattfindende Reviews.
- Die angegebene IQ-Checkliste gibt nur übergeordnete Stichworte, die für die jeweilige Anlage ergänzt und ausgefüllt werden müssen.



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. Dies wird durch die Überprüfung und den Vergleich aller Funktionen mit den identifizierten und akzeptierten Kriterien, wie z.B.:

- Normale Funktion
- Manuelle Funktion
- Alarme

Schnittstellen zu anderen Systemen

sicher gestellt. Zur Überprüfung wird im allgemeinen ein Wasserlauf durchgeführt, ggf. kann ein Placebo zum Funktionstest eingesetzt werden. Bei der Operational Qualification werden zur Datenerfassung ausschließlich kalibrierte Sensoren eingesetzt. In der Operational Qualification werden die Design- oder Funktionsbereiche geprüft, die prozess-kritischen Instrumente identifiziert und kalibriert, die genehmigten Arbeitsanweisungen und Prozeduren für Equipment, Funktion, Bedienung und Wartung, Reinigung und Änderungskontrolle geprüft.



Die Operational-Qualification (manchmal in Deutschland auch Funktionsqualifizierung genannt) sollte beinhalten:

- Kalibrierung und Nachweis der Kalibration (vor Beginn der Datensammlung für die Operational Qualification)
- Überprüfung aller Funktionsparameter wie Alarme, Verriegelungen, Betriebstemperaturen (Akzeptanzkriterien in den Lasten- und Pflichtenheften aufgeführt)
- Überprüfung der Funktionen und Abläufe (Akzeptanzkriterien in den Lasten- und Pflichtenhefte der pharmazeutischen Prozesse)
- Überprüfung der Betriebshandbücher auf Vollständigkeit und Korrektheit
- Überprüfung der Trainingsdokumentation (Betrieb, Hygiene und Wartung)
- Überprüfung und Dokumentation der Übereinstimmung mit den projektspezifischen OQ-Anforderungen.
- Überprüfung der kritischen Ersatzteillisten

Die angegebene OQ-Checkliste gibt nur übergeordnete Stichworte, die für die jeweilige Anlage ergänzt und ausgefüllt werden müssen.



Performance Qualification (PQ)

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

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.

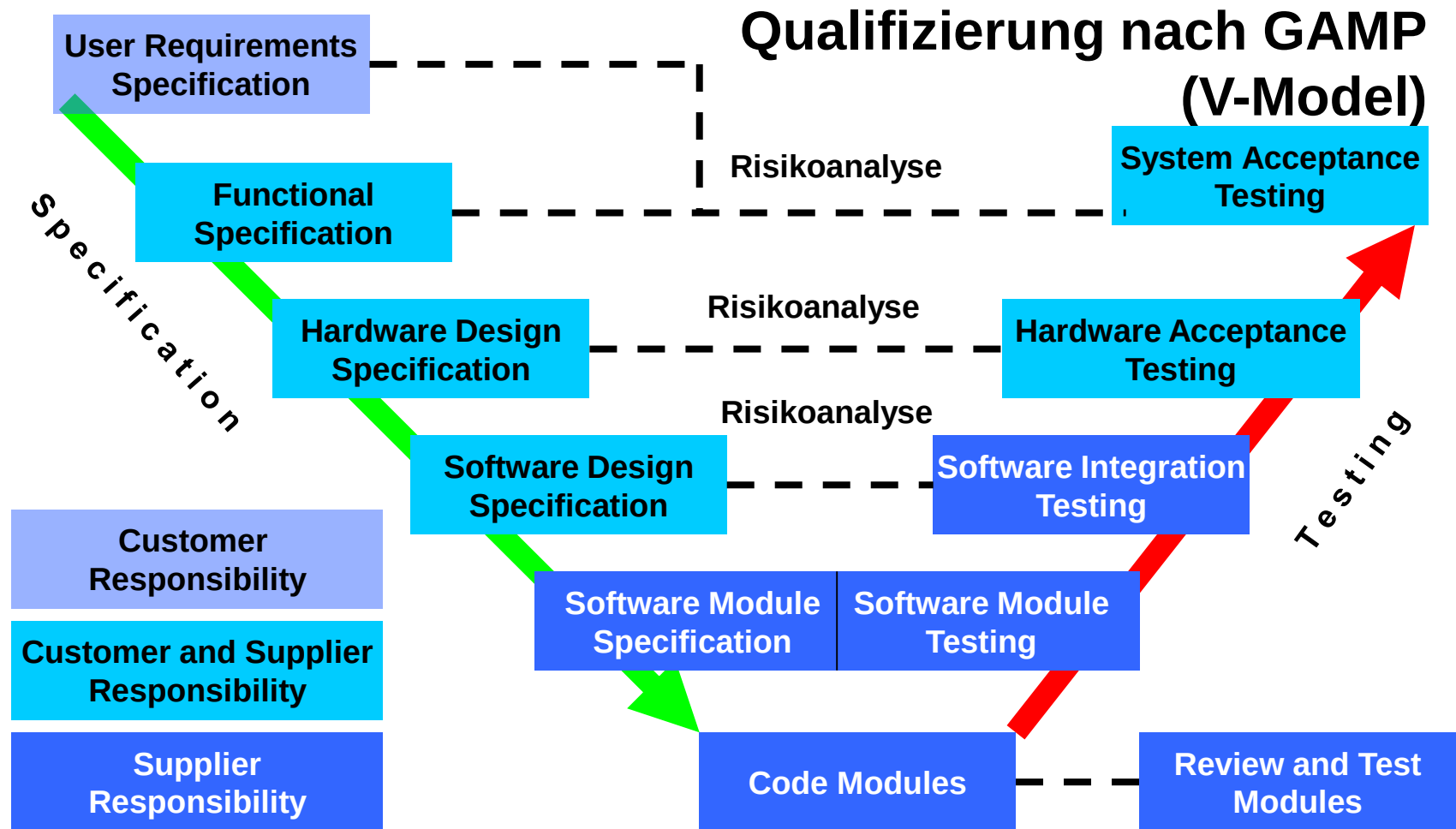


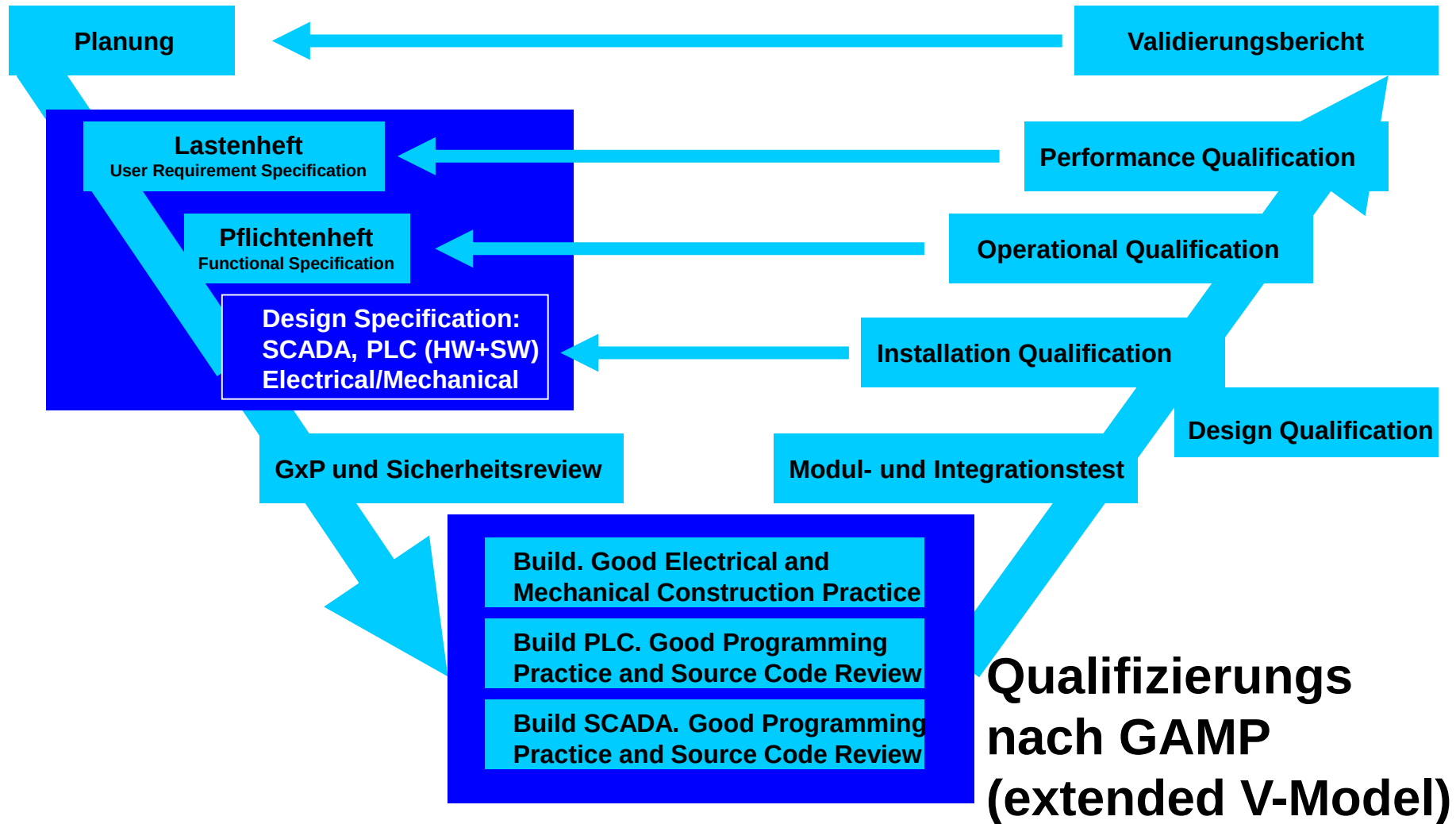
Für die Performance Qualifizierung der lufttechnischen Anlage rechnet man z.B. ca. 2 Wochen Betrieb der gesamten Anlage, wobei in dieser Zeit die reinraumtechnische Abnahme und Qualifizierung der Räume vorgenommen wird. Rechnet man alle kritischen Anlagen einer pharmazeutischen Herstellung zusammen, wird deutlich, welchen Zeitraum und welchen Aufwand die Performance Qualifizierung benötigt.

Für die Performance Qualification ist es kaum möglich, eine allgemeine Check-Liste anzugeben, weil sie sich sehr auf den jeweiligen Prozess bezieht. Hier muss für jede Prozesslinie ein eigener Prüfplan erstellt werden.

Schluss-Report und Prozessvalidierung

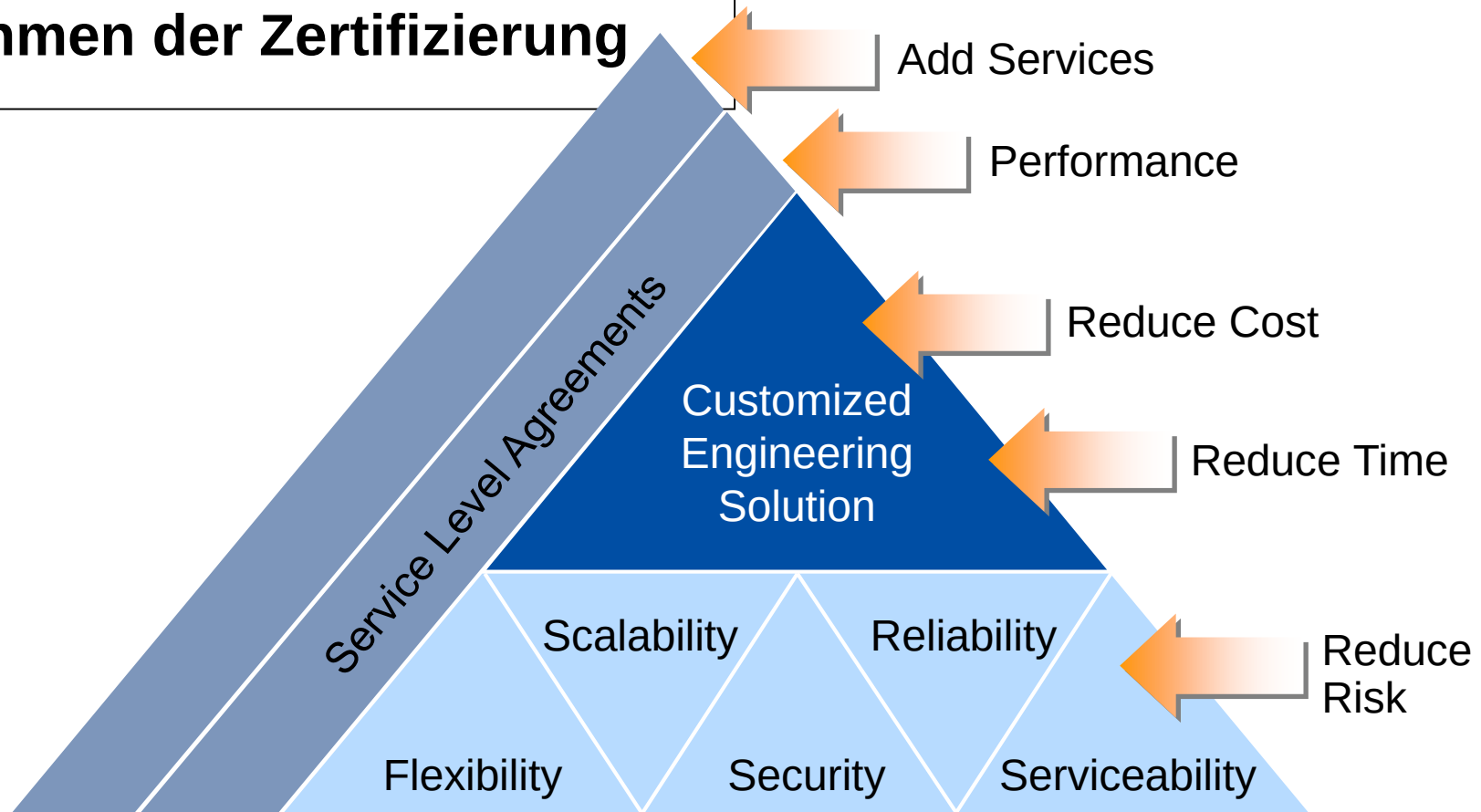
Der Schlussreport fasst alle ausgeführten Qualifizierungsschritte in einem Dokument zusammen, die im Masterqualifizierungsplan identifiziert wurden. Der Schlussreport ist die formelle Freigabe der Anlage für die Fertigung nach Durchführung der Validierung.





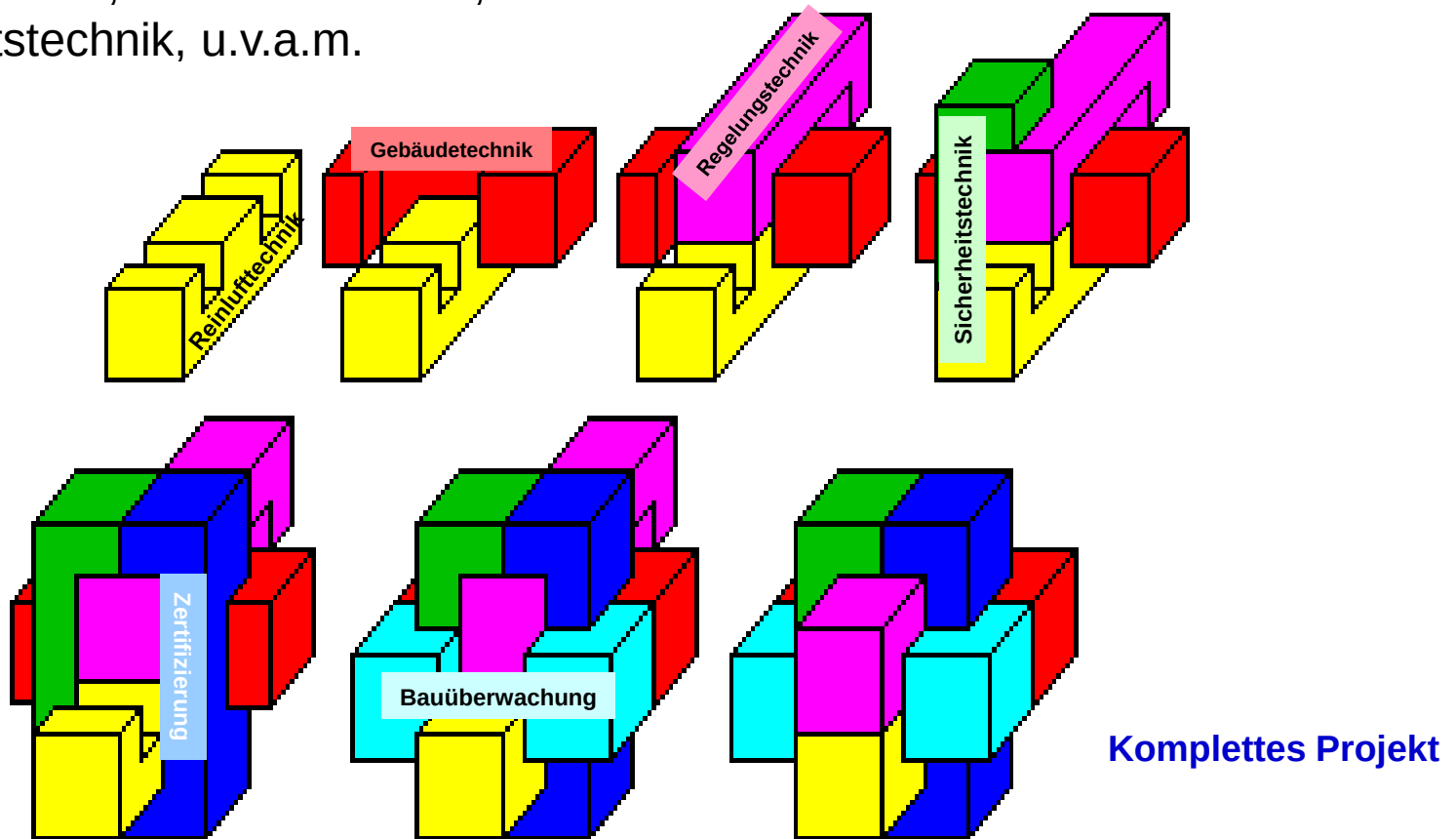


Beziehungsmanagement im Rahmen der Zertifizierung





Wir bieten Ihnen ein umfassendes Spektrum an Dienstleistungen rund um die REINE Technologien. Unsere Kollegen unterstützen uns in Fragen der Bautechnik, Gebäudetechnik, Sicherheitstechnik, u.v.a.m.



Wir stellen für Sie das optimale Team zusammen, in dem alle für Ihr Projekt wichtigen Kompetenzen auch fachübergreifend vertreten sind.



Prof. Dr. Horst Weißsieker
Vereidigter Sachverständiger
T +49 2261 9130127
F +49 2261 9130128
M +49 152 08642070
horstweisssieker@who-reinraumtechnik.de
Königstrasse 35
51645 Gummersbach
Deutschland

