

# Anlagen-Qualifizierung in der Pharmaindustrie



# 1 Einleitung

Im Rahmen einer GMP-konformen<sup>1</sup> Qualitätssicherung wird Prozessen wie Validierung und Qualifizierung ein grosses Gewicht beigemessen.

## 1.1 Validierung

Die **Validierung** (von lat. validus) soll sicherstellen, dass Verfahren, Ausrüstung, Materialien und Arbeitsgänge tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.<sup>2</sup>

Nach FDA wird der Begriff **validieren** wie folgt definiert:

*Aufbauen von dokumentiertem Beweismaterial, das als Voraussetzung dient, um mit einem hohen Grad an Sicherheit zu erreichen, dass ein spezifizierter Prozess konstant ein vorbestimmtes, den spezifizierten Qualitätsmerkmalen entsprechendes Produkt hervorbringt.*

Validierung ist somit der Oberbegriff für sämtliche Arten von derartigen geplanten, dokumentierten Nachweisen und umfasst die Anlagenqualifizierung und die Prozessvalidierung.

Validieren ist somit das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht. Die Validierung sichert und dokumentiert damit die wichtigsten Eigenschaften eines GMP-Prozesses, nämlich Reproduzierbarkeit und Robustheit.

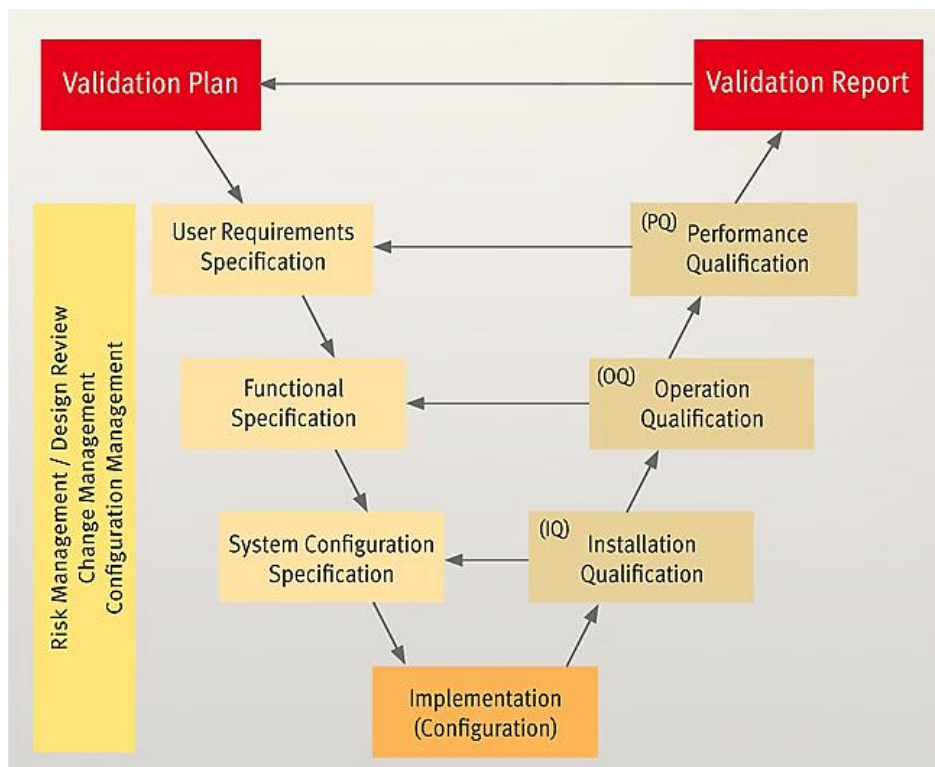


Abb. 1: Validierungshierarchie

Im Pharmabereich werden unterschiedliche Validierungen durchgeführt. Bei der "Validierung der

<sup>1</sup> GMP (Good Manufacturing Practice), Richtlinien zur Qualitätssicherung für die Herstellung von Arzneimitteln.

<sup>2</sup> [https://de.wikipedia.org/wiki/Validierung\\_\(Pharmatechnik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Validierung_(Pharmatechnik)).

Herstellprozesse" bspw. soll die Reproduzierbarkeit der Herstellprozesse sichergestellt werden. Nicht nur Neuprodukte, sondern auch bestehende Produkte aus dem Sortiment werden validiert. Im Kontext muss der dokumentierte Nachweis erbracht werden, dass ein Verfahren gültig ist (d.h. innerhalb definierter Grenzen reproduzierbar zu dem erwarteten Ergebnis führt). Validiert wird folglich das Verfahren.<sup>3</sup>

## 1.2 Qualifizierung

Die **Qualifizierung** ist ein wesentliches Element der Validierung.<sup>4</sup>

Qualifizieren bedeutet, den systematischen und dokumentierten Nachweis zu erbringen, dass eine Anlage oder eine Maschine einwandfrei arbeitet und für den vorgesehenen Zweck geeignet ist, um die spezifizierten Funktionen zu erfüllen bzw. Produkte zu produzieren und dass diese dauerhaft den Regularien und Normen genügen.

Sämtliche Anlagen und Maschinen werden jährlich auf Gültigkeit ihres Qualifizierungszustandes geprüft und von den Verantwortlichen in einer Wartungsanweisung bestätigt. Bei nachhaltigen Veränderungen kann eine Re-Qualifizierung erforderlich sein.

## 2 Planung, Abnahme und Inbetriebnahme

Von der Planung bis zur Inbetriebnahme einer Anlage sind verschiedenste Dokumente erforderlich.

### 2.1 Dokumente für die Qualifizierung

Generell werden für die Evaluation, Inbetriebnahme und Qualifizierung von Anlagen und Maschinen folgende Dokumente benötigt:

- FMEA<sup>5</sup> Risikoanalyse
- **Qualifizierungsplan** (mit Schlussbericht)
- **Lastenheft und Designqualifikation**
- **Installationsqualifikation**
- **Inbetriebnahme-, Funktions- u. Leistungsqualifikation**
- Abnahmeprotokoll
- Inbetriebnahmeprotokoll
- Dokumente des Maschinenherstellers

Es ist stets auf Vollständigkeit der technischen Dokumentation zu achten.

### 2.2 Lasten- und Pflichtenheft

a) Mit dem **Lastenheft** fixiert der Auftraggeber aufgrund der Nutzeranforderungen die Spezifikationen einer Anlage; dabei werden alle in Frage kommenden Richtlinien und Normen berücksichtigt, darunter:

---

<sup>3</sup> Die Vorgaben sind in einem Validierungsmasterplan enthalten.

<sup>4</sup> <http://de.wikipedia.org/wiki/Qualifizierung>

<sup>5</sup> FMEA = **F**ailure **M**ode and **E**ffects **A**nalysis

- Kritische Parameter
- Verfahrensangaben
- Technische Vorschriften
- Materialvorgaben
- Elektrische Komponenten

Gemäss **VDI-Richtlinie 2519** ist ein Lastenheft:

Eine Zusammenstellung aller Anforderungen des Auftraggebers hinsichtlich Liefer- und Leistungsumfang. [...] Das Lastenheft wird vom Auftraggeber oder in dessen Auftrag erstellt. Es dient als Ausschreibungs-, Angebots- und Vertragsgrundlage.

b) Mit dem **Pflichtenheft** fixiert der Auftragnehmer auf der Grundlage des Lastenheftes die konkrete Umsetzung der Vorgaben.

Gemäss dieser Richtlinie beschreibt das Pflichtenheft die Realisierung aller Anforderungen des Lastenhefts. Im Pflichtenheft werden die Anwendervorgaben detailliert und die Realisierungsanforderungen beschrieben. [...] Nach Genehmigung durch den Auftraggeber wird das Pflichtenheft die verbindliche Vereinbarung für die Realisierung und Abwicklung des Projekts.

### 2.3 Abnahme und Inbetriebnahme

a) Mit der **Abnahme** erklärt der Besteller, dass er das Werk akzeptiert. Der Abnahme geht eine Prüfung des gelieferten Objektes voraus. Die massgebenden Komponenten werden auf Einhaltung und Erfüllung spezifischer Kriterien überprüft.

b) Mit der **Inbetriebnahme** erfolgt die erstmalige Nutzung einer Maschine oder einer Anlage durch den Betreiber. Bei Inbetriebsetzung muss die Maschinen- und Personensicherheit gewährleistet sein. Der Inbetriebnahme geht die Abnahme voraus.

## 3 GMP-konformes Qualitätssicherungsverfahren

Nicht nur für Produktionsanlagen, sondern auch für Produktionsräume und kritische Räume (z.B. Tablettenlager) ist eine Qualifizierung erforderlich. Grundlage dafür ist eine interne Verfahrensanweisung sowie ergänzende Unterlagen. In periodischen Abständen oder nach Umbauten wird der Qualitätszustand überprüft und schriftlich festgehalten. Kritische Räumen werden meist durch ein Monitoring-System überwacht. Die Messdaten (bspw. Temperatur und Feuchte) werden auf einem Server gespeichert und dienen der Rückführbarkeit.

In der Folge befassen wir uns speziell mit der Anlagen-Qualifizierung, die als mehrstufiger Prozess angelegt ist.

### 3.1 Design-Qualifizierung

**DQ** (Design Qualification) ist der dokumentierter Nachweis, daß die qualitätsrelevanten Anforderungen beim Design der Ausrüstungsgegenstände einschließlich Gebäude, Räumlichkeiten und Hilfseinrichtungen angemessen berücksichtigt wurden.

Nachweis mittels Hardware- und Software-Spezifikationen, Lasten- und Pflichtenheft.

Die DQ ist vor der Auslieferung einer Anlage zu erstellen. Maßgebend dabei ist das Lastenheft.

### 3.2 Installations-Qualifizierung

**IQ** (Installation Qualification) ist der dokumentierte Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme (z.B. Rohrleitungen, Versorgungseinrichtungen und Instrumente) in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen und gesetzlichen Vorschriften geliefert und installiert wurden.

Nachweis durch Installationspläne, Zertifikate, Konformitäts- und Sicherheitsnachweise, Wartungsanweisungen und dgl.

Folgende Punkte können Bestandteil des IQ-Prüfplanes sein:

- Erfüllung der Bestellspezifikation
- Installation und Kennzeichnung mechanischer Komponenten
- Installation und Kennzeichnung elektrischer Komponenten
- Installation und Kennzeichnung der Maschinensteuerung
- RI-Schema
- Technische Datenblätter der Komponenten
- Materialnachweise
- Schweißdokumentation
- Prüfung der Zugänglichkeit für Wartung und Reinigung
- Prüfung der Medienanschlüsse
- Backup des Maschinenprogramms
- Prüfzertifikate von Zukaufteilen

### 3.3 Funktions-Qualifizierung

**OQ** (Operational Qualification) ist der dokumentierter Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter Einhaltung vorgegebener Grenzen wie beabsichtigt funktionieren.

Nachweis durch Messprotokolle, Kalibrierung produktrelevanter Prüfmittel, Prüfung von Sicherheitseinrichtungen, Dichtheitsprüfung etc.

Anschliessend erfolgt die Freigabe der Maschine, Einrichtung oder Anlage.

Folgende Punkte können Bestandteil des OQ-Prüfplanes sein:

- Funktionsprüfung der Ein-/Ausgänge der Maschinensteuerung
- Funktionsprüfung des Maschinenprogramms
- Werkskalibrierung von Meßkreisen
- Funktionsprüfung des Bedienterminals
- Funktionsprüfung der Sicherheitseinrichtungen

IQ und OQ entsprechen einer gut dokumentierten Abnahme und Inbetriebnahme einer Anlage. Eine scharfe Abgrenzung zwischen IQ und OQ ist oft nicht möglich.

### 3.4 Leistungs-Qualifizierung

**PQ** (Performance Qualification) ist der dokumentierter Nachweis, daß kritische Ausrüstungsgegenstände und Systeme in Übereinstimmung mit den gestellten Anforderungen im gesamten Arbeitsbereich unter aktuellen Arbeitsbedingungen (mit Produkt) die geforderten Leistungen erbringen.

Nachweis durch Leistungsberichte, Checklisten, Akzeptanzkriterien und Testläufe.

Die PQ erfordert den Nachweis der Zuverlässigkeit sämtlicher prozessrelevanter Einflussgrößen. Hier beginnt bereits eine Überschneidung mit der Prozess-Validierung, welche nachzuweisen hat, dass der jeweilige Prozeßschritt reproduzierbar zum gewünschten Ergebnis beiträgt.

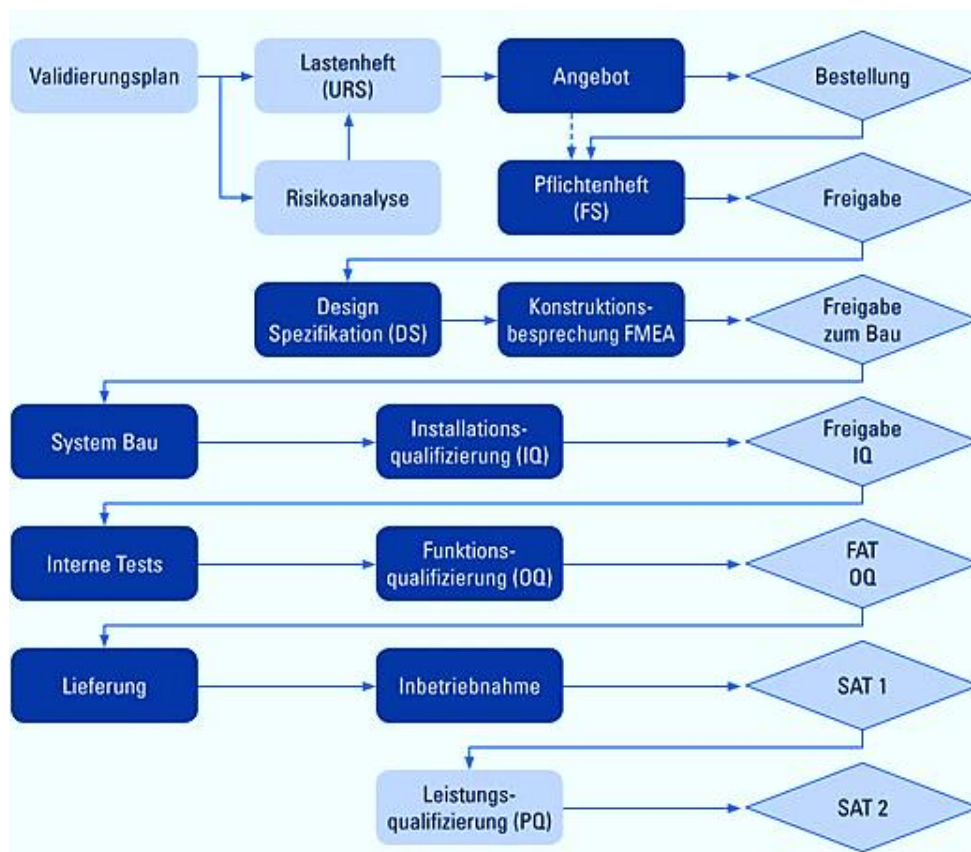


Abb. 2: Prinzipieller Ablauf einer Anlagen-Qualifizierung

### 3.5 Re-Qualifizierung

Eine **ReQ** ist erforderlich, wenn qualifizierte Bereiche erweitert oder in wesentlichem Umfang verändert wurden.

Als Auslöser für eine Re-Qualifizierung kommen z.B. in Frage:

- grosser Verschleiss, erfordert Revision
- Kalibrierintervall zu gross gewählt
- Fehlgebrauch von Anlagen Geringfügige Änderungen mit kritischen Auswirkungen
- Verfahrens- oder Arbeitsanweisungen mangelhaft befolgt
- Änderungen der Rahmenbedingungen (GMP-Richtlinien, Gesetze und Verordnungen)

## **4 Literaturverzeichnis**

- Ralf Gangenbach: GMP-Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen (Wiley-VCH)
- Thomas Peither: GMP-Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie (Maas & Peither GMP)
- Testo Fachwissen: Das GxP-Lexikon