



# Effiziente Qualifizierung

## Standardisierte Dienstleistung von der Planung über die Ausführung bis zur Bewertung

Dipl.-Ing. (FH) Peter Michael Weimar

**Die Qualifizierung – insbesondere von Anlagen, Räumen und Geräten – ist die Voraussetzung für eine qualitäts- und GMP-gerechte Produktion von Wirkstoffen und anderen pharmazeutischen Produkten. Eine systematische und standardisierte Abwicklung von Qualifizierungsprojekten und -maßnahmen senkt nicht nur die Kosten für die dazu erforderlichen Maßnahmen, sondern erhöht auch die Anlagenverfügbarkeit.**

Qualifizierung ist ein wesentliches Element innerhalb der Validierung. Sie soll sicherstellen, dass Verfahren, Ausrüstung, Materialien und Arbeitsgänge, in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis (cGMP), tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Die Qualifizierung und insbesondere die technische Qualifizierung von Anlagen, Räumen und Geräten ist somit ein essenzieller Bestand-

teil des Qualitätssicherungssystems in GMP- und GLP-Bereichen. Sie ist der formale und systematische Nachweis, dass die Funktionsfähigkeit und die Eignung

Vorbereitung von Validierungsläufen an einem Dampfsterilisator mit Beladegut



von kompletten Anlagen und Systemen für den vorgesehenen Zweck in dokumentierter Form überprüft und nachgewiesen ist.

### Strukturierter chronologischer Ablauf

Die Grundlage für eine effiziente Qualifizierung stellt der VMP (Validation Master Plan) oder QMP (Qualification Master Plan) dar. Dieser Plan regelt übergeordnet und gesamtheitlich den Inhalt, den Umfang, die Verantwortlichkeiten und das Dokumentationssystem der Qualifizierungsmaßnahmen. Unabdingbar ist dabei, dass die Abläufe der Qualifizierung aufeinander abgestimmt sind und dass diese in der richtigen Chronologie durchgeführt werden (siehe Textkasten). So lassen sich Schnittstellenprobleme vermeiden und es kann eine in sich konsistente Dokumentation erstellt werden, die den Prüfungen der Zulassungsbehörden standhält. Die Dienstleistungs- und Standort-Betreibergesellschaft PharmaServ orientiert sich konsequent an dieser Ablaufphilosophie und

liefert hierzu alle erforderlichen und notwendigen Leistungen – von der Planung über die Ausführung und Umsetzung bis hin zur Aus- und Bewertung aller ermittelten Daten. Ein Abschlussbericht fasst schließlich die Ergebnisse zusammen.

Qualifizierungen können retrospektiv, als nachträgliche Evaluierung eines bereits im Einsatz befindlichen Systems durchgeführt werden. Begleitende Qualifizierungen erfolgen meist zeitgleich mit dem Aufbau und der Inbetriebnahme eines Systems. Generell sind jedoch prospektive Qualifizierungen,

insbesondere bei Qualifizierungsmaßnahmen an Neuanlagen und im Rahmen von Geräteneubeschaffungen zu empfehlen. Diese basieren auf einem im Voraus erstellten Plan, der alle nachfolgenden Überprüfungen und Qualifizierungsmaßnahmen regelt.

Dies bietet zudem den Vorteil, dass die innerhalb der Qualifizierung zu erfüllenden Akzeptanzkriterien im Vorfeld bekannt sind und somit bereits sequenziell innerhalb eines FAT (Factory Acceptance Tests) beim Systemlieferanten oder Gerätelieferanten abgeprüft werden können.

Die Qualifizierung von Anlagen, Räumen und Geräten ist essenzieller Bestandteil des Qualitätssicherungssystems in GLP- und GMP-Bereichen

## Qualifizierungsumfang und -tiefe

Die Festlegung, wie intensiv und umfangreich qualifiziert wird, erfolgt durch die Festlegungen und Regelungen im VMP. In der Praxis sind jedoch oft individuelle Interpretationen von cGMP-Regeln oder anderen Richtlinien ausschlaggebend für die gewählte Qualifizierungsintensität. Somit werden die Kosten für die Erstqualifizierung aber auch für später notwendige Requalifizierungen von Systemen sehr entscheidend durch den Planersteller beein-



Durchführung von Integritätstests an endständigen Deckenfiltern in einem Reinraumbereich flusst. Ob und welche cGMP-Regeln Anwendung finden müssen, hängt grundsätzlich von folgenden Faktoren ab:

- der Art des Produktes (Fertigarzneimittel, Wirk- oder Hilfsstoffverarbeitung)
- der Darreichungsform (oral, parenteral)
- der Spezifikation (steril, keimarm, unsteril)
- dem Entwicklungsstand (Entwicklung, Produktion)
- dem Verfahrensschritt (Vorproduktion, Endfertigung etc.)
- dem Vertriebsort des Produktes

Um eine kosteneffiziente und zügige Qualifizierung zu erreichen, ist es notwendig, die o.g. Einflussgrößen sehr differenziert zu betrachten und darauf basierend den Qualifizierungsumfang festzulegen.

## Planung und Ausführung synchronisieren

Wesentliches Erfolgskriterium für eine effiziente Qualifizierung ist die frühzeitige Abstimmung zwischen den planenden und ausführenden Instanzen. Vorgaben im

VMP oder QMP müssen praktisch umsetzbar sein, Akzeptanzkriterien theoretisch erreichbar, technisch verifizierbar und plausibel sein. Das ausführende Personal sollte über die Kompetenz verfügen, die zu qualifizierenden Anlagen und Systeme technisch einschätzen und ggf. bedienen zu können.

Spezifische Anlagenkenntnisse und interdisziplinäre technische Fachkompetenz sind bei nahezu allen Aufgabenstellungen erforderlich und daher für einen reibungslosen Ablauf von hoher Bedeutung. Benötigte Dokumente, Zeugnisse und Nachweise sind im Vorfeld genau zu definieren und sollten vollständig zum Qualifizierungsbeginn vorliegen.

Eine strikte Trennung zwischen technischer Projektierung und Qualifizierung ist in der Praxis nicht zu empfehlen, da projektbedingte Änderungen oder Abweichungen zwischen Lasten- und Pflichtenheft unmittelbar durch ein gezieltes Change Control Management in die geplanten Qualifizierungsmaßnahmen einfließen müssen, um somit fehlerhafte Dokumente sowie unnötige Messungen und Überprüfungen zu vermeiden.

## Anforderungen an Personal und Messequipment

Die Anforderungen an das qualifizierende Personal sind neben der notwendigen Zuverlässigkeit und dem benötigten breiten technischen Sachverstand noch zu ergänzen durch umfangreiches Wissen in den relevanten GMP-Richtlinien sowie durch ein lückenloses arbeitsmedizinisches Monitoring. Produkt- oder Anlagenkontaminationen durch qualifizierendes Personal sollten aus Sicht des Produktschutzes unbedingt vermieden werden. Ebenso kann es natürlich erforderlich sein, in infektionsgefährdeten Anlagenbereichen Mitarbeiter mit dem notwendigen Impfschutz einzusetzen, damit Gesundheitsgefährdungen ausgeschlossen werden und somit der Personenschutz sichergestellt ist. Generell sollten Dienstleistungsunternehmen im Bereich der Qualifizierung über ein zertifiziertes Qualitätssystem verfügen und ein klar geregeltes SOP-Management nachweisen können.

Regelwerke, die für den jeweils zu qualifizierenden Anlagen- oder Produktbereich relevant sind, sollten in der aktuellen und gültigen Version vorliegen und in den wesentlichen Punkten inhaltlich geschult sein. Das während einer Qualifizierung eingesetzte Messequipment muss kalibriert sein, die benötigten Prüfmittel müssen auf nationale Normale rückführbar sein oder sind in DKD-akkreditierten Labors zu überwachen.

## Standardisierung von Qualifizierungsmaßnahmen

Die Notwendigkeit, Qualifizierungsmaßnahmen zu standardisieren resultiert nicht zuletzt aus den Forderungen der produzierenden Unternehmen, Qualifizierungskosten zu senken und die Stillstandzeiten von teuren und komplexen Produktionsanlagen zu minimieren. PharmaServ bietet ein umfangreiches Spektrum an standardisierten Qualifizierungsprodukten. So können z.B. in Reinraumbereichen Integritätsprüfungen an endständigen Filtern, Bestimmungen der jeweiligen Reinraumklasse oder die Durchführung von Recovery-Tests per Preisliste angeboten und abgerechnet werden. Dies bietet im Vorfeld eine durchgängige Kostentransparenz und gewährleistet zudem eine genaue zeitliche Planung der notwendigen Qualifizierungssequenzen.

Qualifizierungs- und anschließende Validierungsmaßnahmen an sterilisationstechnischen Anlagen, z. B. an Dampfsterilisatoren, können bei PharmaServ aus einem Produktkatalog ausgewählt und für die Ausführung zusammengestellt werden. Eine individuelle Planung für die spezifische Anlage ist somit in den meisten Fällen nicht mehr notwendig, hohe Planungskosten für Qualifizierungsingenieure werden reduziert oder sogar ganz vermieden.

Aus cav 7/2004

[www.PharmaServ.de](http://www.PharmaServ.de)

## Validation Master Plan

Der Validation Master Plan umfasst die folgenden im chronologischen Ablauf aufgeführten Qualifizierungsbausteine:

- User Requirements – schriftliche Formulierung der Eigenschaften und Anforderungen an ein Gesamtsystem oder Teilsystem aus Sicht des Systembetreibers oder Systemverantwortlichen
- RA (Risikoanalyse) – Analyse der Wahrscheinlichkeit (oder der relativen Häufigkeit) des Eintritts eines Schadensereignisses und der daraus resultierenden Folgen
- DQ (Design Qualification) – Dokumentation zur Planungsphase eines Systems und Abgleich des Pflichtenheftes des Lieferanten mit den Benutzeranforderungen (Lastenheft)
- IQ (Installation Qualification) – dokumentierter Nachweis, dass das System entsprechend den geplanten Anforderungen implementiert wurde
- OQ (Operational Qualification) – dokumentierter Nachweis, dass das System die Funktion, für die es erstellt wurde, innerhalb der vorgesehenen Betriebsbereiche wie geplant ausführt
- PQ (Performance Qualification) – dokumentierter Nachweis, dass sich das System innerhalb aller vorgesehenen Betriebszustände (unter Prozessbedingungen) wie erwartet verhält