

Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung

Anregungen für die Praxis – Teil 1: Grundprinzipien

Ralf Gengenbach

gempex GmbH, Karlsruhe

Zusammenfassung

Dieser Beitrag ist Teil einer 4-teiligen Beitragsserie. In dieser werden in Teil 1 Grundprinzipien, in Teil 2 die Planung, in Teil 3 die Umsetzung und in Teil 4 der Abgleich mit den Regelwerken behandelt. Im Beitrag „Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale“ [1, 2] wurde darüber berichtet, dass man bei dem Thema Qualifizierung – dem in der Pharmaindustrie geforderten dokumentierten Nachweis der Zuverlässigkeit technischer Systeme – noch immer feststeckt. Dass dieser durchaus kosten-, arbeits- und zeitintensive Qualitätsnachweis oft nicht den gewünschten Effekt bringt und Neubauprojekte nicht selten an der rechtzeitigen Fertigstellung hindert. Es wurden in dem Beitrag Gründe und erste Möglichkeiten der Verbesserung angesprochen. In dem nun folgenden Beitrag sollen die Probleme weiter aufgearbeitet, für besonders kritische Punkte konkrete Lösungsvorschläge unterbreitet werden. Es werden Grundprinzipien erläutert, deren Einhaltung erfolgversprechend ist. Hier gehört das Vorgehen mit gesundem Menschenverstand ebenso dazu wie die Konzentration auf Inhalte – im Gegensatz zur Konzentration auf Formulare. Ein besonderes Augenmerk gilt der Festlegung von Betreiberanforderungen und den Risikoanalysen; beides Themen, die schon früh im Projekt über Erfolg oder Misserfolg entscheiden. Auch der zielorientierte Aufbau, die Gestaltung und Handhabung von Qualifizierungsdokumenten sowie die intelligente Einbindung technischer Unterlagen der zuarbeitenden Gewerke werden behandelt. Dabei handelt es sich wie immer um Vorschläge, die Raum für Optimierung bieten.

Abstract

This contribution is part of a 4-part series of articles. Part 1 deals with basic principles, part 2 with planning, part 3 with implementation and part 4 is about comparison with the regulations. The article “Qualification 4.0 – Unused Potential” [1, 2] reported that organizations remain stuck on the topic of qualification – which means documented proof of the reliability of technical systems that is required in the pharmaceutical industry. Also that this quite costly, labor-intensive and time-consuming quality assessment often fails to have the desired effect, and frequently prevents the timely completion of new construction projects. Reasons and initial possibilities for improvements have already been addressed. In the article that now follows, the problems are explored in more detail and concrete proposals are offered for possible solutions regarding especially critical points. Basic principles that promise success, if they are followed are discussed. This includes proceeding with common sense just as much as focusing on the contents – as opposed to concentrating on forms. Special emphasis must be placed on establishing user requirements and on risk assessments. Both topics are crucial to success or failure early on in a project. The goal-oriented structuring, design and handling of qualification documents as well as the intelligent integration of documentation from equipment suppliers doing preliminary work are addressed as well. As always, the suggestions leave room for optimization.

Worauf es wirklich ankommt

Bevor auf konkrete Umsetzungsvorschläge mit Musterbeispielen eingegangen wird, soll in diesem ersten Teil einer geplanten 4-teiligen Beitragsserie ein Grundverständnis zum Thema Qualifizierung und zur generellen Vorgehensweise geschaffen werden. Dies ist umso wichtiger, als sich heute die Fachwelt immer mehr in Diskussionen um Begrifflichkeiten verliert, anstelle sich auf die notwendigen Inhalte und Ziele zu konzentrieren. Es scheint mitunter mehr von Bedeutung zu sein, über Abkürzungen wie URS (User Requirements Specification), FAT (Factory Acceptance Test), SAT (Site Acceptance Test) und ihre Zugehörigkeit zu GMP und Qualifizierung zu streiten, als darüber nachzudenken, was in diesen „Inhaltscontainern“ beschrieben werden sollte und zu welchem Zweck. In den folgenden Kapiteln und Beiträgen wird versucht, die wesentlichen im Zusammenhang mit der Qualifizierung stehenden Aktivitäten und damit verbundenen Aufzeichnungen zu erläutern. Welche Aktion ist gefordert, warum und was muss erfasst und dokumentiert werden? Dabei wird bewusst versucht, so wenig wie möglich die in diesem Themenfeld üblichen Begriffe zu verwenden, um die oben beschriebenen Diskussionen zu vermeiden. Die Konzentration soll auf die Tätigkeit, den Grund (warum) und das „how-to-do“ (wie) gerichtet werden. Erst am Ende, in Teil 4 der Beitragsserie werden dann die Aktivitäten den „üblichen“ Begriffen gegenübergestellt. Zunächst aber steht das Grundverständnis zum Thema Qualifizierung im Mittelpunkt.

Qualifizieren oder Testen

Qualifizierung als Unterpunkt der Validierung ist eine in den Gute-Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP)-Regelwerken fest verankerte Nachweistätigkeit,

die die pharmazeutische Qualitätssicherung unterstützen und sicherstellen soll, dass technische Systeme einschließlich Räumlichkeiten und Versorgungseinrichtungen zuverlässig und wie gewünscht funktionieren sowie die erforderliche Leistung erbringen. Die Betonung liegt dabei auf „Nachweis“, da es sich per Definition um eine Aktivität handelt, die nach erfolgreicher Installation bzw. erfolgreicher Inbetriebnahme die Zuverlässigkeit eines technischen Systems demonstrieren soll. Auch wenn hierbei verschiedene Prüfungen bzw. Tests durchgeführt werden oder auf solche verwiesen wird, handelt es sich dennoch nicht um „Testen“ im üblichen Sinne.

Ein Blick auf die einschlägigen Definitionen und deren genauen Wortlaut möge dies verdeutlichen. So beginnt der EU-GMP-Leitfaden in seinem Annex 15 [3] die Definitionen zur Qualifizierung der Phasen Installation Qualification (IQ) und Operational Qualification (OQ) mit: *„The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified [...]“*. Im entsprechenden EU-Glossar [4] findet sich für die Qualifizierung die Definition: *„Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected result. [...]“*. Auch in den Guidelines on Qualification der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [5] findet sich für die Definitionen OQ und Performance Qualification (PQ) die Eingangserläuterung *„Documented verification [...]“* und lediglich im Falle der IQ wird von *„performance of tests to ensure“* gesprochen, wobei hier das Wort „ensure“ auf die Nachweistätigkeit hinweist. Keine der Definitionen spricht also davon, dass wie üblich geprüft werden soll, ob etwas in Ordnung ist oder ob nicht. Es soll vielmehr nachgewiesen werden, dass etwas in Ordnung ist.

Das Verständnis für diesen Unterschied ist essenziell, da eine Vermischung der Tätigkeiten – eines der derzeit häufigsten Probleme – den Aufwand für die Qualifizierung

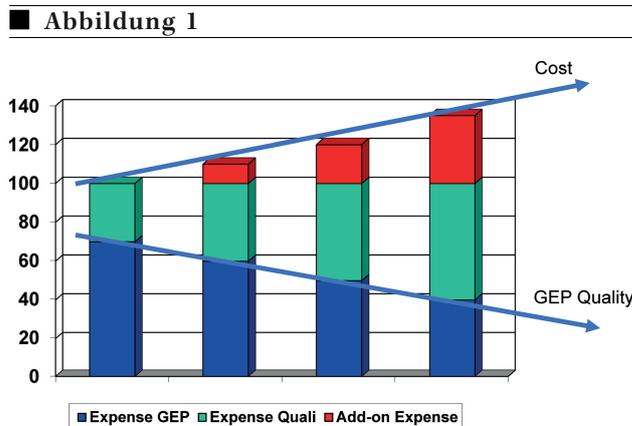
extrem ohne erkennbaren Mehrwert in die Höhe treibt (siehe nachfolgendes Kapitel). Testen im üblichen Sinne erfolgt nach einem Fertigungs- bzw. Installationsprozess. Die Aktivität erfolgt zur Überprüfung des Ist-Zustands, d. h. zur Identifikation etwaiger noch bestehender Mängel. Treten solche auf, müssen sie behoben, muss der Prüfvorgang wiederholt werden. Die Qualifizierung (der Nachweis) erfolgt im Anschluss an die Mängelbeseitigung – nach einem abgeschlossenen erfolgreichen Prüfvorgang. Beim Qualifizieren geht man im Grunde von einem fehlerfreien technischen System aus, was es aber zu zeigen gilt. Diese zusätz-

AUTOR



Ralf Gengenbach

startete nach seiner universitären Ausbildung zum Chemieingenieur an der Technischen Universität (TU) Karlsruhe seine berufliche Laufbahn 1987 in der BASF AG, Ludwigshafen. Über 10 Jahre agierte er als interner Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Berater, wobei er neben der Etablierung eines effizienten und kostenorientierten Qualifizierungssystems in zahlreichen Fachauschüssen zu diesem Thema u. a. beim Deutschen Institut für Normung (DIN), Verband der Chemischen Industrie (VCI) und der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DEHEMA) mitwirkte. Er war früh in die Ausarbeitungen und Kommentierungen des „Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme“ (PIC/S)-Dokuments PI006 (Validierung) und des Q7-GMP-Leitfadens des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) involviert. Nach einer weiteren beruflichen Zwischenstation gründete er 2002 die heute von ihm geführte gempex GmbH, ein internationales GMP-Dienstleistungsunternehmen. Neben zahlreichen Veröffentlichungen, Vorträgen und Vorlesungen hat er sein gesammeltes Wissen u. a. in dem vom Verlag Wiley-VCH herausgegebenen Buch „GMP, Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen“ zusammengefasst.



Einfluss von GEP auf Kosten (Quelle der Abb. 1-2: der Autor).

liche Tätigkeit, die Qualifizierung, ist das „Add-on“ der pharmazeutischen Qualitätssicherung. Diese ist darauf ausgelegt, Qualität in allen Elementen einer pharmazeutischen Herstellung zu erzeugen und nicht erst im Endprodukt per Analytik zu ermitteln.

Die Bedeutung einer Good Engineering Practice (GEP)

Wenn die Qualifizierung eine reine Nachweisführung ist, dann ist es selbstredend, dass dies ein qualitativ gutes technisches Produkt voraussetzt, will man die Qualifizierung zügig und erfolgreich durchführen. Wenn dies nicht gegeben ist, das technische System eine Reihe von Fehlern aufzeigt, dann wird es in der Qualifizierung nicht nur holprig, sondern auch teuer und langwierig.

Diesen Zusammenhang verdeutlicht Abb. 1. Fehler, die nicht im Rahmen des normalen Engineerings entdeckt werden oder auf die erst gar nicht geprüft wird, können, wenn man in der Qualifizierungsphase angekommen ist, nicht ohne Weiteres beseitigt und mit einer neuen Prüfung abgeschlossen werden. Innerhalb der Qualifizierung wird jeder Fehler zu einer Abweichung und muss aufwändig dokumentiert, diskutiert, bewertet und mit entsprechenden Maßnahmen nachverfolgt werden. Neben dem

Engineering kommt jetzt auch der pharmazeutische Hersteller mit seiner Qualitätseinheit ins Spiel. Es erübrigt sich darauf hinzuweisen, dass damit einfache technische Mängel in eine Tretmühle des in der Qualifizierung erforderlichen Formalismus mit Umläufen, Reviews, Unterschriften usw. geraten. Je mehr Aktivitäten aus dem Bereich GEP in den Bereich GMP geschoben werden, desto größer wird der Zusatzaufwand (vgl. rote Balken in Abb. 1).

Was aber kennzeichnet eine GEP insbesondere im Zusammenhang mit Projekten im pharmazeutischen bzw. GMP-Umfeld? Nachfolgend hierzu eine Auflistung an Anforderungen, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, jedoch Themen beinhaltet, die sich in der Praxis als essenziell herausgestellt haben:

- Prozesse sollten definiert nach festgeschriebenen Vorgaben (z. B. in einem Ingenieurhandbuch) ablaufen und sich an den üblichen Phasen wie Conceptual Design (CD), Basic Design (BD) und Detailed Design (DD) orientieren.
- Es sollten die in jeder Phase zu erstellenden technischen Dokumente definiert und mit Mustern hinterlegt sein. Übliche technische Dokumente wie z. B. Rohrleitungs- und Instrumentenfließbilder (R-&-I-Schemata) sollten weitestgehend auf existierende Normen zurückgeführt werden, in denen

Umfang und Inhalt solcher Dokumente beschrieben ist (z. B. ISO 10628, Fließschemata für verfahrenstechnische Anlagen). Dokumente sollten dann auch in dieser Qualität erzeugt werden.

- Im GMP-Umfeld aktive Ingenieurs-Unternehmen müssen in der Lage sein, einen Projektzeitplan zu erstellen, der neben den üblichen technischen Aktivitäten auch die GMP-relevanten Aktivitäten (z. B. Durchführung von GMP-Risikoanalysen, Qualifizierungsaktivitäten) integriert. Das Unternehmen muss mit diesen Aktivitäten genauso vertraut sein, wie dies z. B. im Zusammenhang mit sicherheitstechnischen Anforderungen erwartet wird.
- Es muss ein Änderungs- und Abweichungsmanagement für den technischen Bereich existieren, das eindeutig Änderungen und Abweichungen sowie zugehörige Korrekturmaßnahmen zurückverfolgen lässt. Dies ist nicht notwendigerweise ein mehrseitiges und aufwändiges Formblatt mit unzähligen Unterschriften. Die Dokumentation kann hier pragmatisch auch direkt in technischen Unterlagen (Zeichnungen) erfolgen, jedoch eindeutig geregelt und konsequent umgesetzt.
- Enorme Bedeutung kommt den etablierten Prüfabläufen und deren Dokumentation zu. GEP zeichnet sich durch klar definierte, in Projektablaufplänen hinterlegte Haltepunkte (Gates) aus, an denen definierte Fertigungs- und Vollständigkeitsprüfungen durchgeführt und aussagekräftig/nachvollziehbar dokumentiert werden. Im GMP-Umfeld zwingend ist, dass zu den vorgesehenen Prüfungen Prüf- oder Testspezifikationen existieren, die Umfang und Vorgehensweise genau definieren. Die ausgefüllten Dokumente sind mindestens von einem Fachexperten gegenzuprüfen. Die Einbindung der Qualitätseinheit des pharmazeutischen Herstellers ist eine Fall-zu-Fall-Entscheidung.

Technische Prüfunterlagen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, sind für ein GMP-Projekt wertlos.

- Ein weiteres wichtiges Merkmal ist die Kommunikation und die zugrunde liegende Dokumentation. Da Bauprojekte im pharmazeutischen Umfeld oft sehr komplex, umfangreich und äußerst dynamisch sind, gehen schnell wichtige Informationen und Absprachen im hektischen Alltag verloren. Es ist daher wichtig, dass im Rahmen von GEP ein System existiert, wie Absprachen oder Besprechungsergebnisse dokumentiert und offene Punkte nachgehalten werden (Pendenzenlisten). Professionelle Unternehmen arbeiten hier abhängig von der Projektgröße mit sog. „Project- and Quality-Plans“, Dokumente, in denen ausführlich Kommunikation, Dokumentation, Nummernsysteme und vieles mehr für ein spezifisches Projekt geregelt werden.

Neben diesen Punkten gäbe es sicher noch wesentlich mehr Aspekte, wie z. B. das Warenmanagement, das Baustellenmanagement, der Umgang mit Subunternehmen, die Gute Dokumentationspraxis und andere, die man ansprechen könnte, hier aber den Rahmen sprengen würden.

Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass bei all den Ausführungen zu GEP unterschiedliche Einsatzbereiche und -ebenen im Bereich Engineering berücksichtigt werden müssen, die sich in Umfang und Tiefe der etablierten Qualitätssysteme manifestieren. So ist das Engineering, welches im Bereich Wirkstoffe (typischerweise Chemieanlagen) tätig wird, völlig anders aufgestellt und strukturiert als ein Engineering, welches sich mit Anlagen zur Pharma-Endprodukt-Fertigung beschäftigt. Während sich im ersten Fall die Anlagen aus vielen Einzelkomponenten zusammensetzen, es entsprechend für unterschiedliche Bereiche (Maschinen und Apparate, Rohrleitungen und Fittings, Pum-

pen, Automatisierung, Elektro-, Mess- und Regeltechnik) spezialisierte Ingenieure und entsprechend etablierte Prozesse gibt, sind es im zweiten Fall wesentlich die Architekten, die Reinraumbauer, die Ingenieure für die Technische Gebäudeausrüstung und die Maschinenbauer, die eher unabhängig voneinander agieren und es daher oftmals an der erforderlichen strukturierten Gesamt- und Schnittstellenkoordination mangelt.

Unabhängig davon, in welchem Feld oder Umfang man sich bzgl. eines technischen Projekts befindet, ist es eine unumstößliche Tatsache, dass GEP eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Qualifizierung ist. Es ist eine Tatsache, dass Fehler oder Qualitätsmängel im Bereich GEP nur sehr aufwendig oder gar nicht im Bereich Qualifizierung korrigiert werden können. Es ist aber leider auch eine unumstößliche Tatsache, dass aufgrund des heute bestehenden enormen Zeitdrucks bei solchen Projekten gerade das Verschieben von GEP-Mängeln in die Qualifizierung nicht die Ausnahme, sondern die Regel ist – und nicht ein einziges der so gepuschten Projekte hat wirklich am Ende die Zeit- und Kostenlinie eingehalten.

Effiziente Qualifizierung erfordert effiziente Dokumente

Qualifizierungsdokumente sind Nachweisdokumente und dienen nicht nur dem pharmazeutischen Hersteller als Qualitätsunterlage, sondern kommen auch bei Audits und Inspektionen zum Einsatz. Entsprechend hohe Anforderungen werden an die Gute Dokumentationspraxis gestellt, einschließlich der Ansprüche an Rückverfolgbarkeit und Unterschriften durch am Prozess beteiligter Personen.

Eine Gute Dokumentationspraxis bedeutet jedoch nicht zwingend komplizierte und aufwendige Dokumente. Dennoch werden gerade im

Bereich der Qualifizierung die Dokumente erkennbar aufgeblähter, formalistischer, komplexer und immer schwieriger zu verstehen. Das Mitwirken verschiedener Disziplinen (Engineering, Produktion, IT, Quality usw.) sowie Resultate aus Audits und Inspektionen, die zu schnellen, oft unüberlegten Anpassungen führen, tragen nicht unwesentlich zu dieser Situation bei. Je komplizierter solche Dokumente jedoch werden, desto unübersichtlicher werden die damit verbundenen Prozesse und die Fehlerquote steigt.

Bei der Erstellung eines Qualifizierungskonzepts und der zugehörigen Dokumente sollte man daher die folgenden grundsätzlichen Regeln beachten:

- Zunächst sollte man vom Inhalt ausgehen und sich fragen, welche Information es braucht und für wen muss ich diese Information zusammenstellen. Erst in einem zweiten Schritt sollte man dann entscheiden, in welchen Container (Dokument) man diese Information packt. Gilt es die Vorgehensweise zur Qualifizierung mit den einzelnen Stufen zu beschreiben, so gäbe es die Möglichkeit, dies entweder in einem übergeordneten Masterdokument oder in einzelnen Verfahrensanweisungen zu tun. Bedenkt man, dass die Qualifizierung von Prozessanlagen und Laborequipment von unterschiedlichen Personen durchgeführt wird, so ist es u. U. vorteilhaft, sich hier für die Verfahrensanweisungen zu entscheiden und das Thema entsprechend aufzuteilen, so dass jede Partei nur das lesen muss, was sie auch interessiert. Die Nutzung bestimmt wesentlich die Dokumentenstruktur.
- Die Dopplung von Inhalten sollte soweit wie möglich vermieden werden. Dies nicht nur, um den Umfang der Dokumente gering zu halten, sondern auch, um die Pflege der Dokumente zu erleichtern. Aktualisierungen müssen dann nur an einer einzigen Stelle ausgeführt werden. Ein typisches Bei-

spiel sind hier die Beschreibungen technischer Systeme, die sich oft wiederholt in unterschiedlichsten Qualifizierungsdokumenten auf unterschiedlichsten Ebenen finden. Eine Änderung der Beschreibung zieht die Änderung mehrerer Dokumente nach sich. Eine ausgelagerte Systembeschreibung, auf die dann nur referenziert wird, ist hier sicher eine deutlich bessere Lösung.

- Beschreibungen in den Dokumenten sollten kurz, knapp und spezifisch sein. Attribute, die man eigentlich gerade im technischen Umfeld erwarten würde, so aber bei der Qualifizierung nicht unbedingt antrifft. Nicht selten werden gerade wenn es um die Konzept- und Prozessbeschreibungen geht, langatmige, lehrbuchhafte Ausführungen angetroffen, oftmals einfach ein Abschrieb aus der Literatur oder den Regelwerken. Anstelle „Der Mitarbeiter aus Abteilung XY erstellt den Plan mit mindestens folgenden Prüfpunkten“ findet man die Ausführungen „Die Qualifizierung ist der dokumentierte Beweis, dass [...] Sie umfasst üblicherweise die Prüfung auf [...]“. Wird in einem Satz nicht beschrieben, *wer, was, wann* und *wie* mit *welchen* Mitteln durchführt, *wie* und *wo* dokumentiert, dann ist dieser nicht unbedingt nützlich und unterstützt nicht eine effiziente Dokumentation. Zugegeben – manchmal kann es notwendig und hilfreich sein, den Mitarbeitern eine kurze Hintergrunderklärung zu geben, um auch die Akzeptanz der Maßnahmen zu erhöhen. Das sollte aber wohl überlegt und auf das Nötige reduziert sein.
- Nach GMP explizit erlaubt ist die Referenzierung innerhalb bestimmter Dokumente auf andere Dokumente, um wie oben erwähnt Informationen nicht zu doppeln und die Pflege einfacher zu machen. Allerdings sind hier auch Grenzen gesetzt. So sollte man darauf achten, dass bei aller Liebe zu smarten Dokumenten die Fülle an

Referenzen so gewählt ist, dass das Dokument am Ende noch zusammenhängend gelesen werden kann, ohne ganze Bibliotheken an weiteren Dokumenten bereitstellen zu müssen.

- Ein heikles Thema und nicht immer einfach einzuhalten ist die Transparenz. Dies gilt insbesondere für Dokumente, die thematisch verbunden sind. Hat man z. B. einen Plan, in dem übergeordnet alle wesentlichen Prüfpunkte zur Übersicht aufgeführt sind, so ist es



essenziell, dass man in den tiefer angeordneten Dokumenten, in denen dann diese Prüfungen detailliert beschrieben werden, die Zuordnung Prüfpunkt zu Prüfbeschreibung einfach und schnell vornehmen kann. Dies ist möglich, wenn in der Prüfbeschreibung die wortgleichen Titel und auch die gleiche Abfolge der Prüfpunkte eingehalten wird wie im zugehörigen Plan.

- Unterschriften sind im GMP-Umfeld ein Schlüssel zur Qualitätssicherung. Menschen übernehmen Verantwortung. Rollen und Zu-

ständigkeitsbereiche werden eindeutig zugeordnet. Doch nicht immer funktioniert es in diesem Sinne. Oft werden Unterschriften gerade im Bereich Qualifizierung mitaufgenommen, um ja noch die oder die andere Abteilung „mit ins Boot“ zu holen, ohne dass der Verantwortungsumfang wirklich definiert wäre. Es eskaliert in Unterschriftenkampagnen, die zeit- und ressourcenaufwendig sind. Im schlimmsten Fall führt es erneut zu Diskussionen und Dokumentrevisionen, wenn Personen zu Unterschriften gezwungen werden, die an entscheidenden Klärungen zum Inhalt gar nicht beteiligt waren. Es ist daher essenziell, sich genau zu überlegen, wer am Ende wirklich verantwortlich ist, wer an der Dokumentenerstellung beteiligt war und wer daher sinnvollerweise unterschreiben soll. Wenn man dann noch darauf achtet, dass eindeutig klar ist, für was konkret eine Person unterschreibt, dann sind GMP-Anforderungen erfüllt. Bei letzterem Punkt ist es nicht selten der Fall, dass man als „Prüfer“ unterschreibt, nicht aber geklärt ist, was man eigentlich genau geprüft haben sollte (Form, Inhalt, Plausibilität, technische Sachverhalte). Es ist ratsam, dies klar und deutlich unter den Unterschriftenfeldern zu positionieren, sodass die Verantwortungsträger sich ihrer Verantwortung beim Unterschreiben bewusst sind.

Eine letzte Empfehlung sei – neben obiger Aufzählung – bzgl. des Zusammenhangs von Qualifizierungs- und GEP-Testdokumenten gegeben. Abbildung 2 zeigt symbolisch die minimalen Grundanforderungen. Es ist üblich, eine Übersicht über geplante Nachweistests bereitzustellen, gefolgt von den Testbeschreibungen. Unter Umständen kann dies noch in weiteren detaillierteren Übersichts-(Prüf-)Listen resultieren. Hat man im Rahmen von GEP dann die Qualität (Umfang, Inhalt und Tiefe) der technischen Prüfdokumente abgestimmt, so kann man

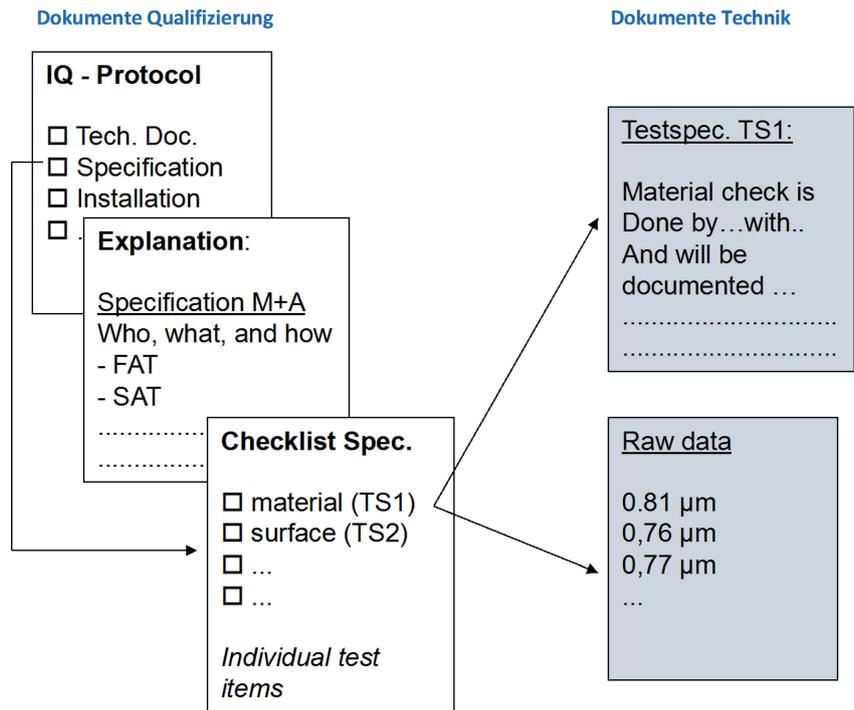
aus den Qualifizierungsunterlagen einfach und eindeutig auf dieselben referenzieren. In jedem Fall aber sollte man darauf achten, das Zusammenspiel zwischen Qualifizierungsdokumenten und technischen Prüfdokumenten so einfach und transparent wie möglich zu halten.

Risikoanalysen und Risikomanagement

Zwei Schlagworte bestimmen heute den Prozess der Qualifizierung – „risikobasiert“ und „Lebenszyklus“. Es wird erwartet, dass der pharmazeutische Hersteller weiß, was er tut und warum er etwas tut, dass er seinen Prozess genau kennt, ihn unter Kontrolle hat, mögliche Risiken frühzeitig identifiziert und mit entsprechenden Maßnahmen eliminiert oder mindestens auf ein akzeptables Maß reduziert. Eine solche Maßnahme ist die Qualifizierung. Entsprechend sind Umfang und Tiefe der Qualifizierung heute nicht mehr beliebig, sondern über entsprechende Risikoanalysen zu definieren. Dies findet man auch weitestgehend in der Umsetzung, leider aber häufig zu kompliziert und nicht immer zielführend. Auch wenn unterschiedliche Methoden u. U. im ICH-Q9-Guide „Quality Risk Management“ [6] beschrieben werden, so hat sich doch weitestgehend die Failure-Mode-and-Effects-Analysis(FMEA)-Methode mit ihrem zahlenbasierten Bewertungssystem durchgesetzt.

Dagegen ist grundsätzlich nichts einzuwenden, wäre es nicht so, dass die mit der Risikoanalyse betrauten Personen oft nur noch auf das entsprechende Excel-Sheet, die vorab eingetragenen Risiken und die Diskussionen um die zahlenmäßige Bewertung konzentriert sind. Der Blick für das Wesentliche geht verloren. Oft werden Risiken auf Ebenen diskutiert, die weder systemspezifisch noch hilfreich sind (z. B.: Risiko „Die Konstruktionsmaterialien sind nicht geeignet“).

■ **Abbildung 2**



Grundstruktur Qualifizierungsdokumente.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es im Verlauf eines technischen Projekts (Neubau, Umbau, Erweiterung oder Änderung) durchaus eine Vielzahl von Risikoanalysen zu unterschiedlichen Zeiten in unterschiedlichen Formen und mit unterschiedlicher Zielsetzung gibt. Mindestens die folgenden sind hier zu erwähnen:

■ **1. Prozessrisikoanalyse Herstellung (Synthese und Logistik)**

Betrachtet wird hier zum einen der Herstellungsprozess, d.h. die chemisch-physikalischen Vorgänge in der Herstellung eines pharmazeutischen Produkts. Der Blick ist gerichtet auf kritische Qualitätsattribute (CQAs), z. B. eine bestimmte Verunreinigung, und auf kritische Prozessparameter (CPPs), z. B. Temperatur, Druck. Die FMEA kann hier eine geeignete Methode sein. Diskutiert werden alle denkbaren Prozessparameter auf allen Stufen und die möglichen Abweichungen von Sollwertvorgaben.

Zum anderen wird aber auch der logistische Prozess besprochen, be-

ginnend mit dem Empfang, der Be- probung, Freigabe und Lagerung von Ausgangsstoffen und Materialien über deren weiteren logistischen Weg in die Verarbeitung bis hin zum Verpacken, Etikettieren und Versand des fertigen Produkts. Betrachtet werden insgesamt Material- und Personalfluss. Auch hier könnte man die Diskussion in eine FMEA „zwängen“, was aber wenig hilfreich ist. Besser ist die Diskussion anhand von Material- und Personalflussplänen, dokumentiert in Grundrissplänen. Eine einfache Protokollierung in Besprechungsprotokollen und Maßnahmenlisten würde hier bereits den Zweck erfüllen.

Die Prozessrisikoanalyse benötigt mindestens einen Entwurf eines Dokuments, in dem das gesamte Projekt, das Produkt, der Prozess und die zugehörigen GMP-Anforderungen sowie erste Planungsentwürfe beschrieben sind. Die Risikoanalyse wird dazu genutzt, das geplante Schutzkonzept (Schutz der Qualität des Endprodukts) auf den Prüfstein zu stellen und ggf. zu verbessern.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

Durchführung der Risikoanalyse und Anpassung der Anforderungsbeschreibung sind daher in mehreren Durchläufen im Wechselspiel.

■ 2. Systemrisikoanalysen (Ausrüstung und Hilfseinrichtungen)

Mit der Konkretisierung der Prozessanforderungen und -bedingungen konkretisiert sich normalerweise auch die hierzu benötigte Hardware, d. h. die notwendigen Räume, die Prozessausrüstung und die notwendigen Hilfseinrichtungen (Wasser, Dampf, Gase usw.). Risikoanalysen sind auch hier erforderlich und können mittels FMEA durchgeführt werden. Allerdings sollte man sich gut überlegen, ob man eine solche Risikoanalyse für restlos alle Systeme benötigt. So ist z. B. eine Analysenwaage als Standardausrüstung sicherlich durch viele Prüfinstanzen gelaufen und Themen wie eine korrekte und störungsfreie Aufstellung als auch eine Startkalibrierung sind eigentlich selbstverständlich. Dies erneut durch eine FMEA abzuschließen ist sicher mehr als fragwürdig.

Selbsterklärend dürfte sein, dass die Notwendigkeit einer Risikoanalyse mit dem Grad steigt, wie das technische System individuell gestaltet ist (also keine Standard-Ausrüstung). Dies macht aber auch wiederum nur Sinn, wenn diese technische Risikoanalyse spezifisch für das Gerät und den geplanten Nutzen ist. Anstelle zu fragen was passiert, wenn bei einem Kühlschrank der Strom ausfällt, wäre es wichtiger zu hinterfragen, ob bei der anstehenden Nutzung (z. B. Frequenz der Türöffnungen, Temperatur des Bestückungsgut beim Einlagern) das Gerät die notwendige Kühlleistung aufbringen kann, um schnell geforderte Temperaturen einzustellen und diese in vorgegebenen Grenzen zu halten. Da hier das Spezialwissen oft des Herstellers und/oder Lieferanten gefragt ist, ergibt ein Vorgehen Sinn, bei dem zunächst ein erster Grobentwurf auf Seiten des Anwenders erstellt und dieser dann

mit dem Spezialisten, d. h. dem Gerätelieferanten oder -hersteller, zu Ende diskutiert wird.

■ 3. Prozessrisikoanalyse Nebenprozesse

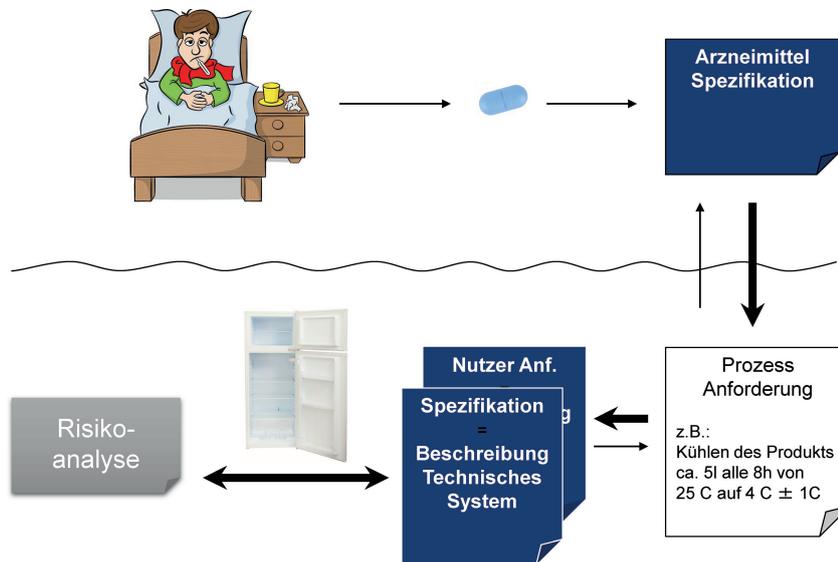
Ist auch die Ausrüstung diskutiert und final ausgewählt, kann in einer weiteren Stufe mit den Risikoanalysen zu Themen der Ausrüstungsreinigung, Desinfektion, Sterilisation usw. begonnen werden. Eine FMEA ist durchaus denkbar, allerdings mit gewissen Einschränkungen, da bei diesen Prozessen die grundsätzlichen Abweichungen (nicht vollständige Reinigung, ungenügende Sterilisation) sowie die zugehörigen Auswirkungen bei allen diskutierten Einzelpunkten immer wieder gleich sind. Hier ist der Fokus darauf zu legen, was zu einer Abweichung führen kann und wie wahrscheinlich dies ist. Diese Risikobetrachtungen setzen allerdings voraus, dass die zugehörigen Prozesse zumindest als Entwurf beschrieben vorliegen.

Die drei aufgeführten Risikoanalysen sind sicher logisch und weithin bekannt. Darüber hinaus gibt es jedoch weitere Risikobetrachtungen, die nicht immer auf Anhieb als solche erkannt und damit oft nicht ausreichend dokumentiert werden. So ist z. B. die Vorauswahl, welche Systeme überhaupt unter GMP fallen und welche nicht (z. B. GMP-Startpunkt bei Wirkstoffanlagen, Ausgrenzung von Abwasser- und Abluftbehandlung), sowie das typische Review technischer Unterlagen u. A. mit Fokus auf GMP-Aspekte (Design Reviews) durchaus in die Kategorie einer Risikoanalyse einzureihen und daher umfassend zu dokumentieren.

Ein kritischer Aspekt bei der Durchführung einer technischen Risikoanalyse ist sicher die Frage, wie weit soll der Fokus zurückreichen – etwa zurück bis auf das Risiko für den Patienten, wie oft in GMP-Regelwerken angedeutet?

In Abb. 3 wird illustriert, wie dieser Rückgriff tatsächlich erfolgt und auf was sich eine technische Risikoanalyse konzentrieren sollte. So wird für

■ **Abbildung 3**



Risikoanalyse zurückgeführt zum Patienten (Quelle der Abbildung: der Autor; Quelle der Bildelemente: AntiMartina_iStockphoto.com, AndrzejTokarski_stock.adobe.com und agreativelab_stock.adobe.com).

die direkte Anwendung eines Medikaments an einem Patienten durchaus in frühen Phasen eine Produktrisikoprüfung durchgeföhrt, das Produkt ausgiebig getestet und daraus die Produktspezifikation abgeleitet. Diese ist wiederum Grundlage für die Entwicklung eines geeigneten Prozesses mit den zugehörigen kritischen Attributen (z. B. homogene Wirkstoffverteilung) und final auch den Prozessparametern (z. B. Presskraft bei der Tablettierung). Das heißt, dass bei Einhaltung der kritischen Prozessparameter auch kritische Prozess- bzw. Qualitätsattribute und damit am Ende die Produktspezifikation eingehalten werden. Die technische Risikoanalyse muss sich daher ausschließlich auf die Einhaltung der vorgegebenen, vom Produkt und Prozess abgeleiteten, systemspezifischen Spezifikationen und kritischen Aspekte konzentrieren. Es werden also mögliche Risiken für die Abweichung von den technischen Vorgaben und nicht die unmittelbare Auswirkung auf den Patienten diskutiert. Dieser Rückgriff ergibt sich über die zuvor beschriebene Kausalkette.

Eine letzte Anmerkung sei hier noch dem Begriff „Risikomanage-

ment“ gewidmet, der der Moderne folgend heutzutage bei nahezu jeder Gelegenheit, auch bei technischen Risikoanalysen, verwendet wird. Dabei ist zu verstehen, dass Risikomanagement ein übergeordneter Prozess ist, zu etablieren beim pharmazeutischen Hersteller, und technische Risikoanalysen einen Bestandteil davon darstellen. Technische Risikoanalysen für sich alleine machen noch kein Risikomanagement aus. Vielmehr muss die im Rahmen einer neu installierten Einrichtung hierfür erstmalig erstellte technische Risikoanalyse auch nach Beendigung des Projekts im pharmazeutischen Betrieb weitergepflegt und mit zunehmender Erfahrung ggf. um neu erkannte Risiken ergänzt werden.

Zusammenfassung – Schlüsselemente für die Effizienz

Effizienz ergibt sich schon allein aus der Tatsache, dass man das eigentliche Ziel nicht aus den Augen verliert – d. h. den Nachweis zu erbringen, dass technische Einrichtungen ordnungsgemäß konstruiert, installiert und funktionstüchtig sind. Alle erzeugten Dokumente sind hierbei le-

diglich Hilfsmittel und Container für Informationen, die diesen Nachweis untermauern. Entsprechend sollte man sich darauf konzentrieren, auch nur das hierfür Notwendige zu tun und Dokumente zur Unterstützung und nicht zum Selbstzweck zu erstellen. Die zuvor gemachten Ausführungen können entsprechend wie folgt zusammengefasst werden:

1. Qualifizierung ist ein dokumentierter Nachweis eines gewünschten Zustands und keine Prüfung, ob der Zustand erreicht ist oder nicht. Dieses Grundverständnis ist essenziell für eine effiziente Qualifizierung, da hierbei technische Prüfungen nicht wiederholt, sondern auf selbige referenziert wird. Unter keinen Umständen sollten irgendwelche technischen Prüfungen in die Qualifizierung verschoben werden, da technische Fehler damit zu GMP-Abweichungen hochstilisiert werden. Ideal wäre es, wenn es eine formale Freigabe zur Qualifizierung gäbe, die dann erteilt wird, wenn die Ingenieure die technischen Prüfungen positiv abgeschlossen und technische Mängel behoben haben.
2. GEP ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche, aber auch eine effiziente Qualifizierung. Ein schlechtes Engineering führt zu einem aufwendigen oder gar unmöglichen Qualifizierungsprozess. In Abb. 1 wurde das Resultat verdeutlicht. GEP kann den Qualifizierungsprozess maßgeblich unterstützen und effizient machen, wenn die technischen Abläufe gut organisiert und dokumentiert sind, es funktionierende technische Änderungs- und Abweichungsmanagementsysteme gibt und die technischen Design- und Prüfunterlagen eine Qualität aufweisen, sodass sie problemlos aus den Qualifizierungsunterlagen heraus referenziert werden können.
3. Qualifizierungsdokumente selbst müssen einfach, gut verständlich, transparent und möglichst ohne vielfache Wiederholungen gestal-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

tet werden. Je einfacher das System und die Dokumente, desto weniger fehleranfällig und desto zügiger ist die Abwicklung der damit verbundenen Aktivitäten. Nicht zu vergessen, dass ein einfaches, klares und nachvollziehbares Dokumentensystem bei Audits und Inspektionen entsprechend hoch punktet.

4. Risikoanalysen – das zentrale Werkzeug, nicht nur um kritische Aspekte für die Qualifizierung zu identifizieren, sondern auch um unkritische Aspekte von der Qualifizierung auszuschließen – sind zum richtigen Zeitpunkt mit dem richtigen Werkzeug durchzuführen. Man sollte sich sehr gut überlegen, was man diskutiert und hier den Mut haben, weg von den Allgemeinplätzen und hin zu den spezifischen Systemeigenschaften zu gehen. Auch ist die

FMEA nicht immer das Mittel der Wahl und insbesondere der Start mit einem Excel-Sheet ist nicht empfehlenswert. Ein Brainstorming, eine allgemeine Betrachtung im Team mit Spezialisten und Sammlung der Kommentare sind oftmals der beste Start für ein werthaltiges Ergebnis einer Risikoanalyse.

Sicherlich gibt es noch eine ganze Reihe weiterer Themen und Aspekte, die man hinsichtlich effizienter Qualifizierung auflisten und diskutieren könnte. Die in diesem Beitrag gemachten Ausführungen konzentrieren sich jedoch auf die hauptkritischen Punkte und auf jenes Grundverständnis, das absolut erforderlich ist, um das Thema Qualifizierung umfassend zu verstehen und auch effizient anzugehen. In Teil 2 der Beitragsreihe sollen, ausgehend von dieser Basis, das Thema „Konzept

tion und Planung“ der Qualifizierung behandelt und Lösungswege aufgezeigt werden.

■ LITERATUR

- [1] Gengenbach, R.; Weber, K.: Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale. Teil 1. Pharm. Ind. 2017;79(9):1203–1209.
- [2] Gengenbach, R.; Weber, K.: Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale. Teil 2. Pharm. Ind. 2017;79(10):1348–1354.
- [3] EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and Validation, Okt. 2015.
- [4] EudraLex Volume 4, Glossary, aktuelle Version.
- [5] WHO 53rd Technical Report, Appendix 6, Guidelines on Qualification, 2019.
- [6] ICH, Q9, Quality Risk Management, Nov. 2005

Korrespondenz:

Ralf Gengenbach
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim (Germany)
e-mail: Ralf.Gengenbach@gempex.com