

# Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis

Einführung, Anwendungsbeispiele und Musterdokumente

von

Thomas Schneppe, Rainer H. Müller

erweitert

Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis – Schneppe / Müller

schnell und portofrei erhältlich bei [beck-shop.de](http://beck-shop.de) DIE FACHBUCHHANDLUNG

Thematische Gliederung:

Pharmazie

ECV Editio Cantor 2003

Verlag C.H. Beck im Internet:

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

ISBN 978 3 87193 269 4

## 3.1 Vorgaben der Unternehmensleitung zur Qualitätspolitik

Die DIN ISO 8402-Norm (1995, S. 15) definiert den Begriff Qualitätspolitik als „umfassende Absichten und Zielsetzungen einer Organisation zur Qualität, wie sie durch die oberste Leitung formal ausgedrückt werden“.

Für das Unternehmen sind somit Aspekte wie das generelle Qualitätsverständnis, die Qualitätsziele, Verantwortlichkeiten und Befugnisse der Mitarbeiter sowie Ressourcen und Vorgehensweisen zur Realisierung und Verifizierung durch die oberste Leitung verbindlich festzulegen. Wenn sich ein Unternehmen im Rahmen seiner Qualitätspolitik auf die vollständige oder teilweise Realisierung des TQM-Gedankens verpflichtet hat, müssen diese Aspekte ebenfalls in den Grundsatzaussagen zur Qualitätspolitik verankert werden und in das resultierende QM-System einfließen.

Qualitätsmanagement erstreckt sich auf das gesamte Unternehmen, die Mitarbeiter müssen eingebunden und darauf verpflichtet werden. Entsprechend klar müssen die Vorgaben sein. Die Erarbeitung, Implementierung, Unterhaltung und Weiterentwicklung eines Qualitätsmanagementsystems erfordert die Verankerung auf der obersten Leitungsebene, da ohne diesen Rückhalt und Auftrag ein den Anforderungen genügendes System nicht realisierbar ist. Die Geschäftsleitung muß mit ihren Entscheidungen und Verantwortlichkeiten integraler Bestandteil des Systems sein. Bestimmte Tätigkeiten können und müssen delegiert werden. Diese Delegierungen sollen eindeutig und dokumentiert sein, auch im Hinblick auf haftungsrechtliche Aspekte (Organisationsverschulden).

In der ISO 9000-Normenreihe wird dieses Kapitel mit „Verantwortung der Leitung“ überschrieben. Es beschreibt, wie das Unternehmen mit dem Thema „Qualität“ und geeigneten Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität umgehen soll. Die Anforderungen der für die Pharmazie relevanten Regelwerke, insbesondere hinsichtlich GMP, sind dabei zu berücksichtigen. Ferner soll die Qualitätspolitik des Unternehmens auch zur Abdeckung von Haftungsrisiken geeignet sein. Es müssen daher verbindliche Aussagen zu folgenden Anforderungen dargelegt werden:

- Verantwortlich für die Qualitätspolitik und deren Ziele ist die Geschäftsleitung.
- Zur Umsetzung dieser Ziele wird ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem implementiert. Dessen Effizienz wird von der Geschäftsleitung, z. B. über den QM-Beauftragten, mit dem Instrument der internen Audits/Selbstinspektionen überwacht.
- Die Geschäftsleitung beauftragt einen QM-Systemverantwortlichen (QM-Beauftragter) zur Implementierung, Pflege und Weiterentwicklung des Systems. Dieser Beauftragte sollte unabhängig und direkt der Geschäftsleitung verantwortlich sein.
- Organisationsstrukturen (Organigramme) und die Festlegung von Verantwortlichkeiten müssen auf allen Ebenen klar geregelt und beschrieben werden.
- Die Geschäftsleitung verpflichtet alle Mitarbeiter auf die Einhaltung der vorgegebenen Qualitätsziele. Jeder Mitarbeiter ist für das ordnungsgemäße Funktionieren des QM-Systems mit verantwortlich.

Arzneimittelhersteller	Das QM-System des Unternehmens	gültig ab: Freigabedatum
SOP QM02.01.1		Seite ... von ...

## QM-Systemstruktur des Unternehmens

**Die QM-SOPs bilden in ihrer Gesamtheit das QM-Handbuch des Unternehmens und regeln die grundsätzlichen Inhalte der 20 Tätigkeitsfelder des QM-Systems. Die 20 Tätigkeitsfelder des QM-Systems sind wie folgt benannt:**

01. Die Qualitätspolitik des Unternehmens
02. Das QM-System des Unternehmens
03. Vertragsmanagement
04. QM in der Arzneimittelentwicklung
05. Dokumentenmanagement
06. Beschaffung
07. Beigestellte Produkte
08. Identifikation und Rückverfolgbarkeit
09. Prozeßlenkung/Produktfertigung
10. Qualitätsprüfung
11. Prüfmittelüberwachung
12. Prüfstatus
13. Lenkung fehlerhafter Produkte
14. Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen
15. Handhabung, Lagerung, Verpackung und Versand
16. Qualitätsaufzeichnungen
17. QM-Audits und externe Inspektionen
18. Mitarbeiterschulung
19. Arzneimittelsicherheit
20. Statistische Methoden

**Aus den QM-SOPs leiten sich weitere QM-relevante Dokumente ab, z. B.:**

- Funktionsspezifische betriebliche SOPs
- Organigramme/Stellenbeschreibungen
- Validierungspläne/Validierungsberichte
- Fertigungs- und Prüfanweisungen

## 4.5 Validierung von Herstellungsverfahren

Hinsichtlich der Validierung von Herstellungsprozessen fordert der EG-GMP-Leitfaden in Abschnitt 5.22, daß die Eignung neuer Herstellungsvorschriften bzw. Verarbeitungsmethoden nachgewiesen werden muß. Somit ist eine Validierung erforderlich. Eine mögliche Vorgehensweise zur Umsetzung in die betriebliche Praxis wird in der SOP QM09.05.1 dargelegt. Wesentliche Änderungen des Herstellungsverfahrens sind gemäß EG-GMP-Leitfaden ebenfalls zu validieren. Dies und die im EG-GMP-Leitfaden erhobene Forderung nach regelmäßiger Revalidierung findet im Lebenszyklus-Konzept zur Validierung seinen Niederschlag.

Das Ziel der Prozeßvalidierung ist es, **die Bandbreiten des Prozesses zu erarbeiten** und zu **verifizieren**, in denen die erforderliche Produktqualität sicher erzeugt werden kann. Dazu werden üblicherweise anhand von Versuchen im Technikums- oder Labormaßstab die kritischen Parameter und ihre Grenzwerte individuell und in ihrem Zusammenwirken im Fertigungsprozeß (inkl. „worst case“) unter Berücksichtigung der geltenden Verfahrensvorschriften ermittelt (Lee<sup>125</sup>, 1993) und in einer Herstellvorschrift festgelegt.

Üblicherweise erfolgt die **Erarbeitung** (s.o.) der kritischen Verfahrensparameter und Spezifikationen und die Evaluierung ihrer Bandbreiten zur Aufwandsreduzierung bereits in der Entwicklungsphase im Technikumsmaßstab und auf Basis einer Risikobetrachtung. Die **Verifizierung** (s.o.) erfolgt dann im Produktionsmaßstab:

Die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens wird anhand von drei aufeinanderfolgend spezifikationskonform gefertigten Chargen belegt. Die Anzahl von drei Chargen basiert nicht auf statistischen Überlegungen, sondern hat sich seit Beginn der formalen industriellen Validierungsaktivitäten als „Gewohnheitsrecht“ etabliert (Gold, 1996).

Die identifizierten kritischen Parameter und ihre validierten Bandbreiten fließen ein in die Festlegung der erforderlichen Inprozeßprüfungen und in die Erarbeitung der Produktspezifikationen. Sie werden im Rahmen der Prozeßvalidierung verifiziert. Ihre Einhaltung wird in der Routinefertigung anhand von Inprozeßprüfungen und während der Freigabeproofung sichergestellt. Hinweise zur methodischen Vorgehensweise bei der Erarbeitung von Produktspezifikationen in der Entwicklungsphase von Arzneimitteln gibt eine derzeit als Entwurf vorliegende ICH-Richtlinie (Möller<sup>126</sup>, 1998).

Grenzwerte von Verfahrensparameterbandbreiten, die für die spätere Routinefertigung unrealistisch sind, müssen nicht erarbeitet werden, als „worst case“ wird lediglich der höchste bzw. niedrigste validierte und für die Routineproduktion realistische Grenzwert in den Herstellungsvorschriften für die Routinefertigung festgelegt. Die Evaluierung der Bandbreiten in der Entwicklungsphase kann somit im für den späteren Routineprozeß sinnvollen Rahmen bleiben.

<sup>125</sup> Lee, J. Y., Recent Trends in Process Validation, in: Berry, I. R., Nash, R. A. (Eds.), *Pharmaceutical Process Validation*, 2. ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1993

<sup>126</sup> Möller, H., Planung und Festlegung der Spezifikation von Wirkstoffen und Fertigprodukten, *Pharm. Ind.* 60, Nr. 3, 1998, S. 195–200

## 4.5.1 SOP QM09.03.1 Validierung von Herstellungsverfahren

Arzneimittelhersteller	Validierung von Herstellungsverfahren	gültig ab: Freigabedatum
SOP QM09.03.1		Seite ... von ...
<p><b>Erstellung</b> durch fachkompetente Mitarbeiter (Name/Datum).  <b>Freigabe</b> nach inhaltlicher Prüfung durch fachkompetente Vorgesetzte (Name/Datum).  <b>Freigabe durch QS</b> nach Prüfung auf GMP-/QM-Systemkonformität (Name/Datum).</p>		
<p><b>Verteiler:</b>          Alle in der SOP benannten Funktionen/Personen, z. B: Produktion, Technik, Entwicklung, Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, Beschaffung.</p>		
<p><b>Periodische Aktualitätsprüfung:</b> Im vorgegebenen Intervall dokumentieren.</p>		

### 1. Regelungsbereich

Alle qualitäts- und GMP-relevanten Herstellungsprozesse sind zu validieren.

Diese SOP schildert die generelle Vorgehensweise zur Beweisführung, daß der Herstellungsprozeß mit hoher Wahrscheinlichkeit zum erwarteten Ergebnis, einem spezifikationskonformen und allen weiteren Qualitätsanforderungen entsprechenden Produkt führt. Verpackungsvorgänge sind bis einschließlich der Sekundärverpackung ebenfalls Bestandteil des Herstellungsprozesses und somit ebenfalls validierungspflichtig. Zumeist erfolgt die Validierung der Verpackung nicht produkt-, sondern ausrüstungs- bzw. packmittelspezifisch.

### 2. Aufgabenverteilung

Validierungsteam (z. B. Technik, Herstellungsleitung, QS-Funktion, Entwicklung)

- identifiziert die validierungspflichtigen Herstellungsverfahren
- erstellt Validierungspläne und Validierungsberichte
- ist verantwortlich für die Durchführung der gemäß Validierungsplan durchzuführenden Aktivitäten
- gibt die Validierungspläne und Validierungsberichte frei: Freigabe durch den Validierungsverantwortlichen (Nutzer) und die QS-Funktion

Die elektronische Archivierung von GMP-relevanten Daten und der Umgang mit diesen Daten fällt ebenfalls in den Bereich der Computervalidierung. Vielfach wird bereits dazu übergegangen, Dokumente direkt elektronisch zu erzeugen (z. B. in Reinräumen) und zu archivieren. Eng damit im Zusammenhang steht auch die Frage der Akzeptierbarkeit von sogenannten „elektronischen Unterschriften“ und diesbezüglich erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen (Zugangscodes, Nutzerkennungen, Identifizierbarkeit der Nutzer). Der Begriff Unterschrift ist dabei nicht im wörtlichen Sinne zu verstehen. Es geht vielmehr um computertechnisch verarbeitbare, eindeutige, personenbezogene und fälschungssichere Identifizierungsmaßnahmen, die einer Unterschrift gleichkommen. Wenn dabei computergestützte Systeme zur Anwendung kommen sollen, müssen diese validiert werden (EG-GMP-Richtlinie, 1992, Artikel 9.2).

Die diesbezüglichen Anforderungen der Überwachungsbehörden sind in verschiedenen Regelwerken niedergelegt, beispielsweise ist das deutsche Signaturgesetz<sup>158</sup> von 1997 zu beachten. Ferner enthält die PharmBetrV Vorgaben zur Autorisierung (vgl. § 5 Absatz 4 und § 6, Absatz 3), Änderung und Archivierung von Herstellungsdokumentationen. Konkretere Anhaltspunkte zur Umsetzung in die pharmazeutische betriebliche Praxis finden sich darüber hinaus im Annex 11 zum EG-GMP-Leitfaden und im 21 CFR Part 11, der „Final Rule“ der FDA aus dem Jahre 1997 zu „Electronic Records; Electronic Signatures“<sup>159</sup>.

Ziel dieser Vorgaben ist es, bei elektronischen Dokumenten das gleiche Sicherheitsniveau zu erreichen wie bei Papierdokumenten: Die Änderung papierfixierter Daten ist ggf. unter Einsatz geeigneter technischer Maßnahmen jederzeit nachvollziehbar. Bei elektronischen Daten ist dies nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Maßnahmen möglich, da die Daten an sich aufrufbar, veränderbar und wieder abspeicherbar sind, ohne daß eine Veränderung direkt erkennbar ist. Durch Etablierung von Schutzmaßnahmen wie Paßwortschutz und „elektronischer Audit Trail“ soll sichergestellt werden, daß Datenmanipulationen erschwert und dokumentiert werden.

Die Validierung GMP-relevanter Computersysteme gewinnt bei GMP-Inspektionen durch die Aufsichtsbehörden immer mehr an Bedeutung. Da sich die Inhalte von GMP-Inspektionen international immer weiter angleichen, kann davon ausgegangen werden, daß der von der FDA 1983 herausgegebene Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing<sup>160</sup> in Zusammenwirken mit dem Part 21 CFR Part 11 auch von europäischen Inspektoren als Orientierungshilfe genutzt wird, zumal viele der Anforderungen des Part 11 sinngemäß auch im Annex 11 zum EG-GMP-Leitfaden zu finden sind (z. B. Zugriffsschutz, Audit Trail ...). Art und Inhalte der darin enthaltenen Fragestellungen zeigen, daß das Lebenszyklus-Konzept auch in der Computervalidierung eine zentrale Rolle spielt. Die Erhaltung und Sicherstellung des einmal erreichten validierten Status eines Systems ist von gleichrangiger Bedeutung wie die Validierung selbst.

Im Kapitel 4.8.1 werden anhand der **SOP QM09.05.1** und eines Beispiels für eine **Standarddokumentation** zur Durchführung einer Computervalidierung mögliche Vorgehensweisen dargestellt.

---

<sup>158</sup> Gesetz zur Regelung der Rahmenbedingungen für Informations- und Kommunikationsdienste (Informations- und Kommunikationsdienstegesetz – IuKDG) vom 13. Juni 1997 (BT-Drs. 13/7934 vom 11.06.1997) – Artikel 3: Gesetz zur digitalen Signatur (Signaturgesetz – SigG), 1997

<sup>159</sup> FDA – Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21 CFR 11 Electronic Records, Electronic Signatures, Rockville (MD), 1997

<sup>160</sup> FDA – Food and Drug Administration, Guide to Inspections of Computerized Systems in Drug Processing, Rockville (MD), 1983