

GMP-Regularien

GMP-Regelwerke zu Qualifizierung und Validierung

- ▶ EU-GMP-Leitfaden Anhang 15
- ▶ WHO: Validierung nicht steriler Prozesse
(TRS, Nr. 992 (2015), Annex 3)
- ▶ ZLG Aide-Mémoire 07121107

deutsch/englisch



GMP-Regelwerke zu Qualifizierung und Validierung

EU-GMP-Leitfaden

**Anhang 15:
Qualifizierung und Validierung**

Original mit deutscher Übersetzung

WHO

**Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis: Validierung,
Anhang 7: Validierung nicht steriler Prozesse**
(Technical Report Series, Nr. 992 (2015), Annex 3)

Original mit deutscher Übersetzung

Deutscher Inspektionsleitfaden

**Aide-Mémoire 07121107:
Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen**

Stand: 5. Februar 2020



Inhaltsverzeichnis

EU-GMP-Leitfaden

Anhang 15:

Qualifizierung und Validierung

3

Grundsätze

5

Allgemeine Hinweise

5

1. Organisation und Planung der Qualifizierung und Validierung 6
2. Dokumentation, einschließlich VMP 7
3. Qualifizierungsschritte für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme 9
4. Requalifizierung 11
5. Prozessvalidierung 12
6. Transportverifizierung 18
7. Verpackungsvalidierung 19
8. Qualifizierung der Betriebsmittel 19
9. Validierung der Prüfmethode 20
10. Reinigungsvalidierung 20
11. Änderungskontrolle 23
12. Glossar 24

WHO

Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis: Validierung,

Anhang 7: Validierung nicht steriler Prozesse

(Technical Report Series, Nr. 992 (2015), Annex 3)

29

Hintergrund

30

Inhaltsverzeichnis

31

1. Hintergrund und Geltungsbereich 32
2. Glossar 33
3. Einleitung 36
4. Prozessdesign 40
5. Prozessqualifizierung 42
6. Fortlaufende Prozessverifizierung 45
7. Änderungsmanagement 46

Literaturhinweise

48

Weiterführende Literatur 48

Aide-Mémoire 07121107:

Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen

50

Inhaltsverzeichnis

51

1. Zweck 52
2. Grundprinzipien der Qualifizierung/Validierung 52
 - 2.1 Verantwortlichkeiten 53
 - 2.2 Risikobeurteilung 54
 - 2.3 Dokumentation 55

3.	Inspektion der Qualifizierung von Räumen und Anlagen	57
3.1	Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen	57
3.2	Anforderungen an die Qualifizierung von Geräten/Anlagen	59
3.3	Qualifizierung einfacher oder baugleicher Geräte	62
3.4	Requalifizierung	63
4.	Inspektion von Änderungsmanagementsystemen (Change Control)	63
5.	Anlagen und Formulare	66
	071211_F01_01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“	66
6.	Änderungsgrund	72
	Stichwortverzeichnis	73

EU-GMP-Leitfaden

Anhang 15:

Qualifizierung und Validierung

Annex 15:

Qualification and Validation

Brüssel, 30. März 2015

Ref. Ares(2015)1380025 – 30/03/2015

European Commission
Directorate-General for Health and Food Safety

Medicinal Products – Quality, Safety and Efficacy

EudraLex
Volume 4
EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission européenne/
Europese Commissie
1049 Bruxelles/Brussel
BELGIQUE/BELGIË
Tel. +32 22991111

Legal basis for publishing the detailed guidelines:

Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

Status of the document: Revision

Reasons for changes:

Since Annex 15 was published in 2001 the manufacturing and regulatory environment has changed significantly and an update is required to this Annex to reflect this changed environment. This revision to Annex 15 takes into account changes to other sections of the EudraLex, Volume 4, Part I, relationship to Part II, Annex 11, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP guidance on process validation, and changes in manufacturing technology.

Deadline for coming into operation:

1 October 2015

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderungen:

Seit der Veröffentlichung von Anhang 15 im Jahr 2001 haben sich das Herstellungsumfeld sowie die regulatorischen Bedingungen maßgeblich verändert. Eine Überarbeitung des Anhangs ist erforderlich, um diesen veränderten Bedingungen gerecht zu werden. Die vorliegende Überarbeitung von Anhang 15 berücksichtigt Änderungen in anderen Abschnitten von EudraLex, Band 4, Teil I, den Bezug zu Teil II, Anhang 11, ICH Q8, Q9, Q10 und Q11, Leitlinien der QWP zur Prozessvalidierung sowie Änderungen in der Herstellungstechnologie.

Termin des Inkrafttretens:

1. Oktober 2015

Principle

This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to EudraLex, Volume 4, Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed.

Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 11. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.

General

A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach. Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.

Grundsätze

Dieser Anhang beschreibt die Grundsätze der Qualifizierung und Validierung, die auf Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel und Prozesse anzuwenden sind, die in der Herstellung von Arzneimitteln Anwendung finden. Er kann ferner als zusätzliche optionale Leitlinie für Wirkstoffe herangezogen werden, ohne dass dadurch zusätzliche Anforderungen zu EudraLex, Band 4, Teil II entstehen. Die GMP-Bestimmungen besagen, dass Hersteller kritische Aspekte ihrer spezifischen Arbeitsabläufe durch Qualifizierung und Validierung über den gesamten Lebenszyklus des Produkts und Prozesses kontrollieren müssen. Alle geplanten Änderungen an Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmitteln und Prozessen, die die Produktqualität beeinflussen können, sollten formell dokumentiert und die Auswirkungen auf den Validierungsstatus oder die Kontrollstrategie untersucht werden.

Computergestützte Systeme, die zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden, sollten ebenfalls validiert werden gemäß den Anforderungen in Anhang 11. Auch die relevanten Konzepte und Leitlinien in ICH Q8, Q9, Q10 und Q11 sollten Berücksichtigung finden.

Allgemeine Hinweise

Das Konzept des Qualitätsrisikomanagements sollte über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels Anwendung finden. Als Teil des Qualitätsrisikomanagementsystems sollten Entscheidungen zum Umfang und zur Tiefe der Qualifizierung und Validierung auf der Grundlage einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung der Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel und Prozesse getroffen werden. Die retrospektive Validierung wird nicht mehr als geeigneter Ansatz betrachtet. Daten zur Unterstützung der Qualifizierungs- und/oder Validierungsstudien, die von Quellen außerhalb der firmeneigenen Programme des Herstellers stammen, können unter der Voraussetzung herangezogen werden, dass diese Vorgehensweise begründet wurde und dass es ausreichende Garantien für vorhandene Kontrollen während der Erhebung der Daten gibt.

1. Organising and planning for qualification and validation

1.1 All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.

1.2 Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.

1.3 Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.

1.4 The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document.

1.5 The VMP or equivalent document should define the qualification/validation system and include or reference information on at least the following:

- i.** Qualification and Validation policy;
- ii.** The organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;
- iii.** Summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and validation status;
- iv.** Change control and deviation management for qualification and validation;
- v.** Guidance on developing acceptance criteria;
- vi.** References to existing documents;

1. Organisation und Planung der Qualifizierung und Validierung

1.1 Sämtliche Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollten geplant werden und den Lebenszyklus der Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel, Prozesse und des Produkts berücksichtigen.

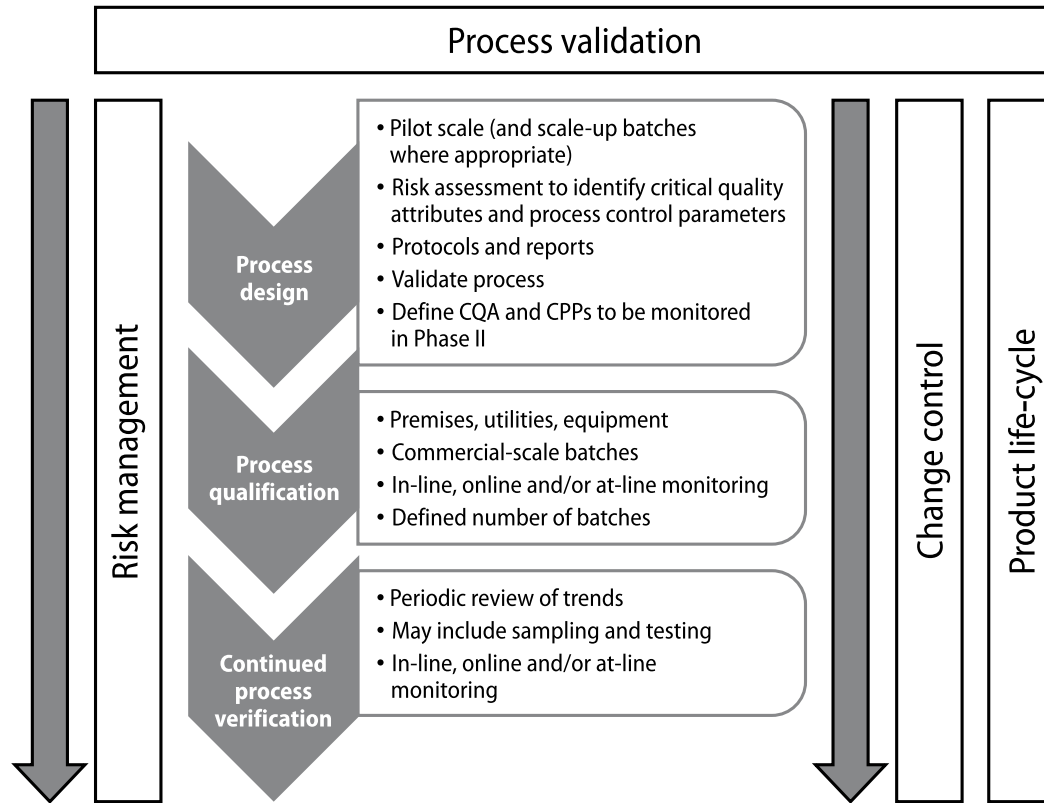
1.2 Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollten nur durch ausreichend geschulte Mitarbeiter unter Einhaltung genehmigter Verfahren erfolgen.

1.3 Mitarbeiter in der Qualifizierung/Validierung sollten in Einklang mit den Bestimmungen im pharmazeutischen Qualitätssystem Bericht erstatten. Die Person, der berichtet wird, muss nicht unbedingt eine Qualitätsmanagement- oder Qualitätssicherungsfunktion innehaben. Es sollte aber ein angemessener Qualitätsüberblick über den gesamten Validierungslebenszyklus gegeben sein.

1.4 Die Schlüsselemente des Qualifizierungs- und Validierungsprogramms der Betriebsstätte sollten im Rahmen eines Validierungsmasterplans (VMP) oder eines gleichwertigen Dokuments klar definiert sein.

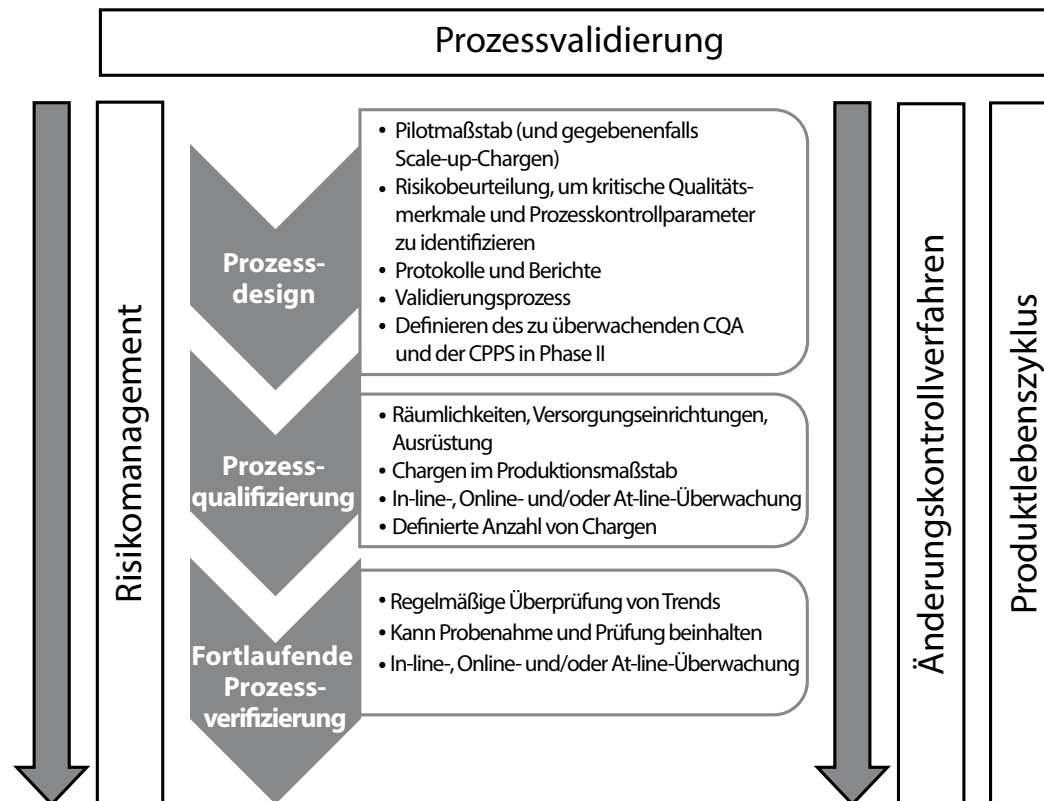
1.5 Der VMP oder ein gleichwertiges Dokument sollte das Qualifizierungs-/Validierungssystem definieren und mindestens Informationen zu folgenden Punkten enthalten oder auf diese verweisen:

- i.** Qualifizierungs- und Validierungspolitik;
- ii.** organisatorische Struktur der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten einschließlich Aufgaben und Verantwortlichkeiten;
- iii.** zusammenfassende Darstellung der Einrichtungen, Ausrüstung, Systeme und Prozesse in der Betriebsstätte sowie ihr Qualifizierungs- und Validierungsstatus;
- iv.** Änderungskontrolle und Abweichungsmanagement für Qualifizierung und Validierung;
- v.** Leitlinien zur Entwicklung von Akzeptanzkriterien;
- vi.** Verweise auf bestehende Dokumente;



CQA, critical quality attribute; CPPs, critical process parameters.

Figure 1 Phases of process validation



CQA (critical quality attribute), kritisches Qualitätsmerkmal; CPPS (critical process parameters), kritische Prozessparameter.

Abbildung 2 Phasen der Prozessvalidierung

4. Process design

Under the life-cycle approach, the focus of validation is shifted from commercial-scale batches to development. Product development activities provide key inputs to the process design stage, such as the intended dosage form, the quality attributes and a general manufacturing pathway. Laboratory or pilot-scale models designed to be representative of the commercial process can be used to estimate variability. Process design should normally cover design of experiments, process development, the manufacture of products for use in clinical trials, pilot-scale batches and technology transfer. Process design should be verified during product development.

Process design should cover aspects for the selection of materials, expected production variation, selection of production technology/process and qualification of the unitary processes that form the manufacturing process as a whole, selection of in-process controls, tests, inspection and its suitability for the control strategy.

As part of the process validation life cycle some process validation studies may be conducted on pilot-scale batches (corresponding to at least 10% or 100 000 units, whichever is the greater of the production scale). Where the batch size is smaller and/or where the process is tailored to the geometry and capacity of specific equipment, it may be necessary to provide production-scale validation data.

4. Prozessdesign

Beim Lebenszyklusansatz liegt der Schwerpunkt der Validierung nicht mehr auf den Chargen im Produktionsmaßstab, sondern auf der Entwicklung. Aktivitäten im Rahmen der Produktentwicklung liefern wichtige Informationen für die Prozessdesign-Phase, beispielsweise im Hinblick auf die vorgesehene Darreichungsform, die Qualitätsmerkmale und den allgemeinen Herstellungsweg. Modelle im Labor- oder Pilotmaßstab, die so ausgelegt sind, dass sie für den kommerziellen Herstellungsprozess repräsentativ sind, lassen sich für eine Schätzung der Variabilität nutzen. Das Prozessdesign sollte normalerweise die Versuchsplanung, die Prozessentwicklung, die Herstellung von Produkten zur Verwendung in klinischen Studien, die Chargen im Pilotmaßstab und den Technologietransfer umfassen. Das Prozessdesign sollte während der Produktentwicklung verifiziert werden.

Das Prozessdesign sollte folgendes umfassen: Aspekte für die Materialauswahl, die zu erwartenden Produktionsschwankungen, Auswahl der Herstellungstechnologie / des Herstellungsprozesses, Qualifizierung der Einzelprozesse, die den Herstellungsprozess als Ganzes bilden, Auswahl der Inprozesskontrollen, Tests und Überprüfungen und deren Eignung für die Kontrollstrategie.

Während des Prozessvalidierungs-Lebenszyklus können einige Prozessvalidierungsstudien mit Chargen im Pilotmaßstab durchgeführt werden (mindestens 10 % des Produktionsumfangs oder 100.000 Einheiten – der jeweils größere Wert wird verwendet). Wenn die Chargengröße geringer ist und/oder wenn der Prozess auf die Geometrie und Kapazität spezifischer Ausrüstungsgegenstände zugeschnitten ist, müssen unter Umständen Validierungsdaten im Produktionsmaßstab bereitgestellt werden.

Process qualification and continued process verification should always be linked to process design and be referenced to those specific batches used in studies critical to the development of the product, for example, the batch(es) used for pivotal clinical assessments (bio-batch(es)), e.g. bioequivalence testing in the case of multisource products) and toxicological studies. The number of batches included in the process design stage of validation should be appropriate and sufficient to include (but not be limited to) the expected variations in starting materials, and confirm the suitability of the equipment and manufacturing technology. A statistically-based design of experiment approach can be helpful during this stage. Processes and results should be appropriately documented.

A development report and/or a technology transfer document, formally reviewed and approved by research and development personnel, and formally accepted by manufacturing, engineering and quality personnel, should be prepared. Such a document may include information such as QTPP, desired clinical performance, bills of materials, approved suppliers, finished product specifications and test methods, in-process testing specifications, equipment recommendations, master batch production records, master batch packaging records, stability reports, critical quality attributes, critical process parameters, batch comparisons, data on formulation batches, stability batches, clinical/biobatches and scale-up batches. These documents should be readily available to the manufacturing site.

The goal is to design a suitable process for routine commercial manufacturing that can consistently deliver a product that meets its required quality attributes.

Die Prozessqualifizierung und die fortlaufende Prozessverifizierung sollten sich immer auf das Prozessdesign beziehen und müssen auf den spezifischen Chargen basieren, die bei den für die Entwicklung des Produkts kritischen Studien verwendet werden. Beispiele hierfür sind die Chargen für entscheidende klinische Beurteilungen (Biobatches, z. B. Bioäquivalenz-Prüfungen im Fall von Produkten aus verschiedenen Quellen) und toxikologische Untersuchungen. In der Prozessdesignphase der Validierung muss eine angemessene und ausreichende Anzahl von Chargen vorhanden sein, sodass unter anderem die erwarteten Variationen bei den Ausgangsstoffen berücksichtigt und die Eignung der Ausrüstung und der Herstellungstechnologie bestätigt werden können. Eine auf Statistik basierende Versuchsplanung kann in dieser Phase hilfreich sein. Die Prozesse und Ergebnisse sollten angemessen dokumentiert werden.

Es sollte ein Entwicklungsbericht und/oder ein Technologietransfer-Dokument erstellt und anschließend von den Mitarbeitern der Forschungs- und Entwicklungsabteilung formal überprüft und genehmigt sowie von den Mitarbeitern der Produktions-, Technik- und Qualitätsabteilungen formell akzeptiert werden. Ein solches Dokument kann folgende Informationen enthalten: das angestrebte Produktqualitätsprofil, das gewünschte klinische Verhalten, Stücklisten, zugelassene Lieferanten, Spezifikationen und Testmethoden für das fertige Produkt, Spezifikationen für Inprozessprüfungen, Empfehlungen für die Ausrüstung, Herstellungs- und Verpackungsanweisungen, Stabilitätsberichte, kritische Qualitätsmerkmale, kritische Prozessparameter, Chargenvergleiche sowie Daten zu Formulierungschargen, Stabilitätschargen, klinischen Chargen/Biobatches und Scale-up-Chargen. Diese Dokumente sollten an der Herstellungsstätte verfügbar sein.

Das Ziel ist, einen geeigneten Prozess für die routinemäßige kommerzielle Herstellung zu entwickeln, mit dem dauerhaft ein Produkt hergestellt werden kann, das den geforderten Qualitätsmerkmalen entspricht.

2.3.4 Qualifizierungs-/Validierungsbericht

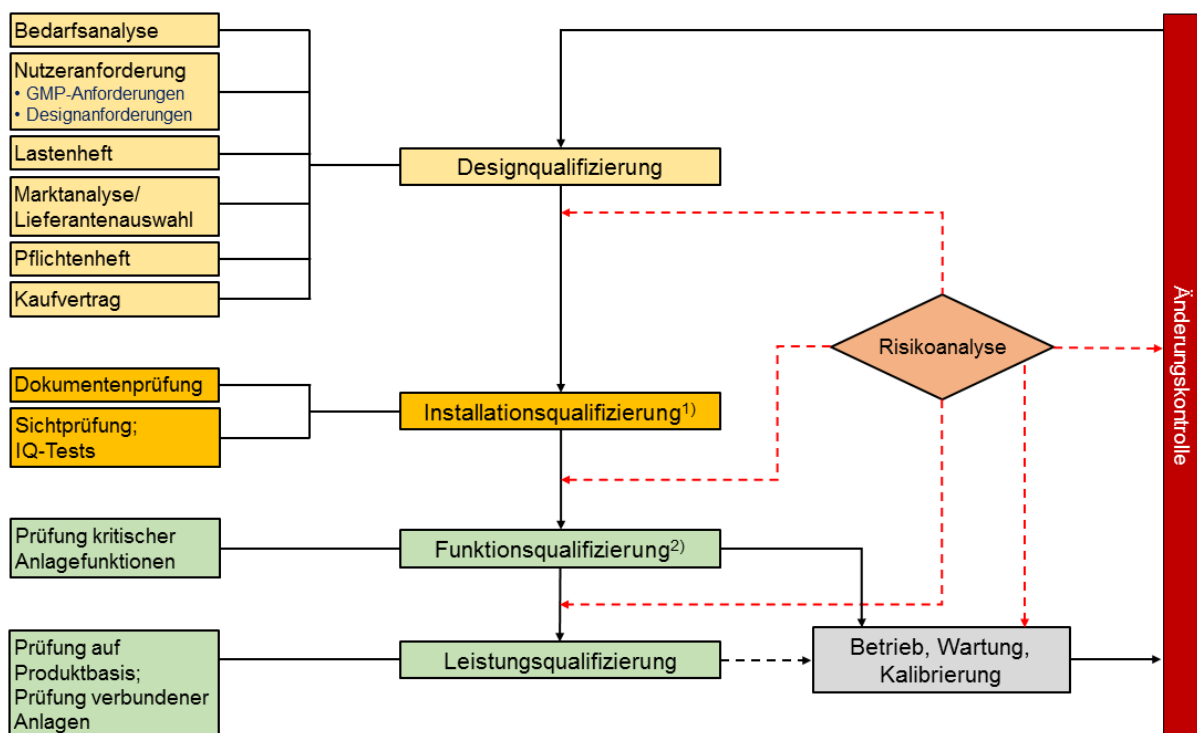
Der Qualifizierungs-/Validierungsbericht ist entsprechend den Vorgaben des zugehörigen Plans zu erstellen. Nachträgliche Abweichungen vom Qualifizierungs-/Validierungsplan, insbesondere Änderungen der Akzeptanzkriterien oder des Testablaufes, müssen im Bericht begründet und formell genehmigt werden.

Empfehlungen/Maßnahmen, die sich aus der Untersuchung nicht erfüllter Akzeptanzkriterien ergeben, sind ebenfalls in den Bericht aufzunehmen.

Im Bericht muss ebenfalls eine formale Freigabe für die nächste Phase der Qualifizierung resp. Validierung durch die dafür verantwortliche Person dokumentiert sein. Wird eine Freigabe trotz dokumentierter Abweichungen bzw. nicht vollständig abgearbeiteter Testpunkte erteilt, so ist das nur zulässig, wenn eine Bewertung ergeben hat, dass dieser Mangel keine wesentliche Bedeutung/Signifikanz für die folgende Phase besitzt.

Für den Fall, dass die Validierungschargen in den Verkehr gebracht werden sollen, finden die §§ 13, 19 und 21 AMG sowie §§ 13, 14 und 16 AMWHV und die in Annex 15 definierten Voraussetzungen entsprechende Anwendung.

3. Inspektion der Qualifizierung von Räumen und Anlagen



¹⁾ FAT und SAT können Bestandteil der Installationsqualifizierung sein (→ Kap. 3.2.3)

²⁾ SAT kann Bestandteil der Funktionsqualifizierung sein (→ Kap. 3.2.3)

Abbildung 1 Lebenszyklus der Qualifizierung

3.1 Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen

3.1.1 Allgemeines

Die Qualifizierung sollte alle Phasen des Lebenszyklus (Abbildung 1) berücksichtigen, von der initialen Entwicklung der Nutzeranforderungen (Kapitel 3.2.1 Nutzeranforderungen (User requirement specification, URS)) bis zum Ende der Nutzung des Raumes.

Für die Räume sollen die gleichen Qualifizierungsschritte wie für die Anlagen durchgeführt werden.

Art und Umfang der Qualifizierungserfordernisse hängen davon ab, welche konkreten Arbeitsgänge in den jeweiligen Räumlichkeiten durchgeführt werden sollen.

Dazu ist es erforderlich, die Arbeitsschritte eindeutig den Räumlichkeiten zuzuordnen. Grundsätzlich gilt, dass die Eignung der Räume vor Aufnahme der Routineherstellung resp. anderer qualitätsrelevanter Tätigkeiten, wie z. B. Lagern, durch eine abgeschlossene Funktionsqualifizierung belegt sein muss.

Die Räumlichkeiten (inkl. zugehöriger RLT-Anlagen) und die mit ihnen verbundenen Einrichtungen zur Medienversorgung (z. B. Druckluft und andere Gase, Wasser, Energie) und -entsorgung müssen für die jeweils vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Ihre Lage, Fläche, Konstruktion und bauliche Umsetzung sollen die Durchführung der vorgesehenen Prozesse und Verfahren, die Wartung sowie die Reinigung ohne Einschränkungen ermöglichen.

Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung müssen dem jeweiligen Prozessschritt angemessen sein und dürfen weder die Qualität der Produkte noch die Funktionsfähigkeit von Anlagen und Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

Soweit die Umgebungsbedingungen durch entsprechende Messeinrichtungen überwacht und ggf. Alarme ausgelöst werden, sind diese Einrichtungen ebenfalls zu qualifizieren.

Die Räume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.

3.1.2 Produktionsräume

Die Räumlichkeiten sind so anzuordnen, dass ein logischer Ablauf der Arbeitsschritte in der Produktion gewährleistet ist. Für Produktionsräume sind separate Material- und Personalschleusen in geeigneter Größe erforderlich. Der Materialfluss muss in den Raumplänen festgelegt werden.

Die Innenflächen der Produktionsräume (Wände, Fußböden, Decken) sollen glatt und frei von Rissen, Beschädigungen und offenen Fugen sein. Sie sollen keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen. Die Verträglichkeit und Eignung der auf Fußböden und Wände sowie die übrige Einrichtung einwirkenden Stoffe (durch Herstellung, Reinigung und Desinfektion) sind nachzuweisen.

Im Produktionsbereich soll ein geeignetes Raumklima gewährleistet sein. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass das Belüftungssystem den Umgang mit dem Produkt und die Durchführung der Arbeitsgänge nicht beeinträchtigt.

Die Anforderungen an die Beschaffenheit von Beleuchtungseinrichtungen sowie sonstigen Ver- und Entsorgungsanlagen sollen sich an dem jeweils geltenden EU-GMP-Leitfaden orientieren.

Eine besondere Bedeutung kommt der Beleuchtung dort zu, wo produktionsbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

Die Vermeidung elektrostatischer Aufladungen kann bei der Herstellung bestimmter Darreichungsformen von Bedeutung sein.

Entscheidend für die Qualität der hergestellten Arzneimittel ist ein ausreichender, vom Hersteller festzulegender Hygienestandard in diesen Räumen. Der Hygienestandard kann u. a. über Grenzwerte der Luft- und Oberflächenkeimzahl festgelegt werden.

Durch entsprechende Kontrollen muss nachgewiesen werden, dass dieser Standard dauerhaft eingehalten wird (Routinemonitoring). Die Position der Messstellen ist auf Basis der Ergebnisse der Qualifizierung festzulegen.

Die mikrobiologische und ggf. partikuläre Luftqualität in Produktionsräumen zur Herstellung nicht-steriler Arzneimittel soll im Rahmen der Kontrollstrategie definiert werden. In Anlehnung an die Raumklassen, die in Annex 1 definiert sind, sind die Umgebungsbedingungen so zu wählen, dass unkontrollierte Kontaminationen vermieden werden. Akzeptanzkriterien und geeignete Intervalle sind für den Betriebszustand ('in operation') risikobasiert als ein Bestandteil der Kontrollstrategie zur Vermeidung von unkontrollierten Kontaminationen festzulegen.

Der Produktion hochwirksamer Pharmaka (z. B. β -Lactam-Antibiotika, Hormone, Zytostatika) ist besondere Beachtung zu schenken. In einem QRM-Prozess sind Wirksamkeit und das toxikologische Potential¹ sowie die damit verbundenen Risiken zu eruieren und entsprechende Maßnahmen zum Ausschluss einer Kreuzkontamination festzulegen, wie z. B. separate Belüftungssysteme oder die

1. *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacturing of different medicinal products in shared facilities*

5. Anlagen und Formulare

071211_F01_01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“

Schlüsselwörter	Ergänzung AiMs zur Qualifizierung und Validierung	
zugrunde liegendes Qualitätsdokument	AiM 071211 „Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen“	
Querverweise, Bezug	Kap. 1 des AiMs 071211	
fachlich geprüft	Dr. Petra Rempe (EFG 10)	22.02.2019
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	06.06.2019
CoCP-Vorgabe	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
Pflichtformular	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
im QS-System gültig ab		15.07.2019
in Kraft gesetzt		

Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

Hinweis: Die Sortierung erfolgte anhand der deutschen Begriffe. Auf die englische Bezeichnung wurde zurückgegriffen, wenn es keine gebräuchliche deutsche Übersetzung gibt.

Akzeptanzkriterium

Vorab festgelegte Anforderung, die erfüllt sein muss, damit eine *Validierung* erfolgreich abgeschlossen werden kann.

begleitende Validierung (,concurrent validation‘)

Unter außergewöhnlichen Umständen durchgeführte und auf der Basis eines deutlichen Patientennutzens begründete Validierung, bei der der *Validierungsmasterplan* gleichzeitig mit der Vermarktung der Validierungschargen ausgeführt wird.²

,Bracketing‘

Wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz in der Weise, dass nur Chargen an den Extremwerten bestimmter vordefinierter und begründeter Parameter, z. B. Stärke, Chargengröße und/oder Packungsgröße, getestet werden. Das Design unterstellt, dass die *Validierung* jedweder Zwischenniveaus durch die *Validierung* der Extremwerte repräsentiert wird.³

,Continuous process verification‘ (CPV; kontinuierliche Prozessverifikation⁴)

Eine alternative Herangehensweise an die *Prozessvalidierung*, bei der die Leistung des Herstellungsprozesses kontinuierlich überwacht und bewertet wird.⁵

2. EU GMP Anhang 15 Glossar

3. EU GMP Anhang 15 Glossar

4. Es ist im Deutschen (wie im Englischen) schwierig, die verschiedenen Konzepte für ‚continuous process verification‘ und ‚ongoing process verification‘ (in USA: ‚continued process verification‘ genannt) sprachlich auseinanderzuhalten; es wird empfohlen, die mittlerweile etablierten englischen Begriffe zu verwenden.

5. EU GMP Anhang 15 Glossar

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-248-0

3. Auflage 2020

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2020 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Thomas Peither
Aufsichtsrat: Horst Geiger (Vorsitz)

Herausgeber: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: Nadja Schaubhut, Sabine Rabus, GMP-Verlag Peither AG
Übersetzung: B. Rischbieter, Saarbrücken; G. Morgan, Darmstadt
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.