

# Vereinstreffen der AQPA

## Qualifizierung vs Validierung Refresher

Gabriela Schallmeiner  
Inspection-Ready Consulting  
Oktober 2024

# Qualifizierung vs Validierung

- Qualifizierung und Validierung bilden einen der Eckpfeiler für die Einhaltung strenger Qualitäts- und Sicherheitsstandards.
- Obwohl diese Begriffe oft synonym verwendet werden, haben sie unterschiedliche Bedeutungen und dienen unterschiedlichen Zwecken.
- Normalerweise kommt zuerst die Qualifizierung, kurz darauf folgt die Validierung.



## Qualifizierung vs Validierung (2)

### Qualifizierung

- hauptsächlich für Geräte und Instrumente

### Validierung

- Dient hauptsächlich für:
  - Herstellungsprozess
  - Reinigung
  - Computersystem
  - Software
  - Testmethodenund manchmal für Geräte, die für kritische Prozessabläufe verwendet werden.

## Qualifizierung vs Validierung (3)

### Qualifizierung

- Wird verwendet, um die Leistung der Ausrüstung zu testen.
- Zu den Anforderungen gehören:  
URS, FDS, DQ, IQ, OQ, PQ,  
Kalibrierung, Wartung usw.

### Validierung

Wird verwendet, um die Leistung von Prozessen zu überprüfen.

Zu den Anforderungen gehören:

1. Prozessdesign
2. Prozessverifizierung
3. Prozessbestätigung
4. Prozessqualifizierung

Unterschiedliche Arten der Validierung sind:

1. Prospektive Validierung
2. Retrospektive Validierung
3. Parallele Validierung

## Qualifizierung vs Validierung (4)

### Qualifizierung

- Erfordert kein reproduzierbares Ergebnis.
- Kümmt sich nur um die ordnungsgemäße Funktion des Systems und der Subsysteme.
- Stellt sicher, dass die Ausrüstung oder das System und seine Subsysteme ordnungsgemäß installiert sind, wie erforderlich funktionieren und die vorgesehene Leistung erbringen.

### Validierung

- Speziell dazu gedacht, reproduzierbare Ergebnisse in Frage zu stellen.
- Stellt sicher, dass der Prozess konsistente Ergebnisse innerhalb der genehmigten Spezifikationen liefern kann.
- Validierung ist ein großer Oberbegriff, unter dem die Qualifizierung einen Schwerpunkt bildet.

## Qualifizierung vs Validierung (5)

### Qualifizierung

- Zur Qualifizierung des Systems sind folgende Dokumente erforderlich:  
URS, FDS, DQ, IQ, OQ, PQ, Kalibrierung, Wartung usw.

### Validierung

- Für die Validierung sind folgende Dokumente erforderlich:
  - SOPs
  - Qualifizierungsstatusbericht
  - Validierungsmasterplan
  - Validierungsstrategie
  - Validierungsprotokoll
  - Validierungsabschlussbericht

## Qualifizierung vs Validierung (6)

### Qualifizierung

- Meistens kann die Qualifizierung verschiedener Geräte gleichzeitig durchgeführt werden.
- Dies kann also parallel erfolgen.

### Validierung

- Bei der Validierung müssen unterstützende Prozesse validiert werden, bevor der Hauptprozess validiert wird.
- Und das geht der Reihe nach.

# Qualifizierung vs Validierung (7)

## Qualifizierung

- Eine Re- Qualifizierung ist erforderlich bei:
  1. Signifikanten, für das Ergebnis entscheidenden Änderungen
  2. Nach einem Umzug
  3. Software- und Steuerungsänderungen
  4. Periodischem Zeitplan

## Validierung

- Eine Re-Validierung ist erforderlich bei:
  1. Prozess oder dessen Umgebung
  2. Ausgangsmaterial
  3. Verpackungsmaterial
  4. Schritten oder Verfahren
  5. Ausrüstung
  6. Periodischem Zeitplan

# Qualifizierungsablauf (1)



Die Qualifizierung erfolgt im Allgemeinen in diesen vier Schritten:

- **Designqualifizierung (DQ)**, die bestimmt, z.B. ob Ihr Reinraumdesign alle gesetzlichen und prozessbezogenen Anforderungen erfüllen kann.
- **Installationsqualifizierung (IQ)**, die bestimmt, z.B. ob Ihr Reinraum nach Abschluss der Installation den angegebenen Designs entspricht.
- **Betriebsqualifizierung (OQ)**, die bestimmt, z.B. ob Ihre Reinraumausrüstung die angegebenen Betriebsanforderungen erfüllt.
- **Leistungs-/Prozessqualifizierung (PQ)**, die bestimmt, z.B. ob Ihre Reinraumausrüstung auf kontrollierte und wiederholbare Weise gut zusammenarbeitet.

# Qualifizierungsablauf (2)



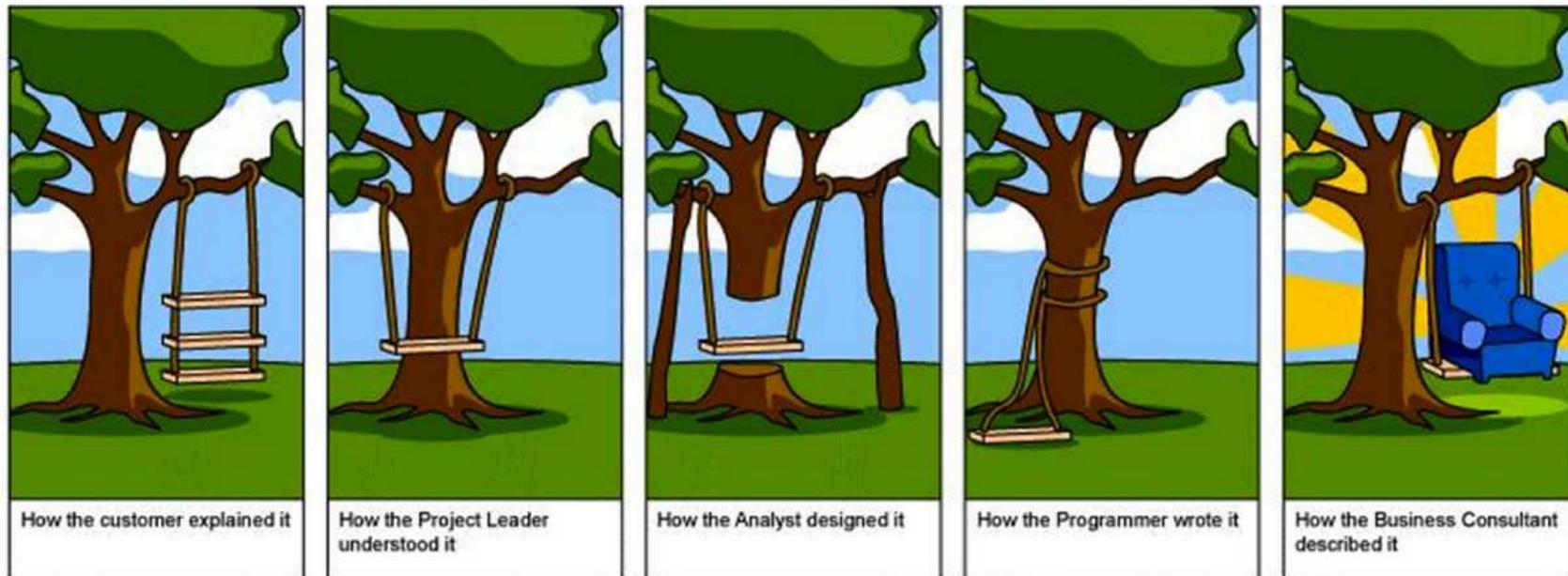
# Basisdokumentation der Qualifizierung



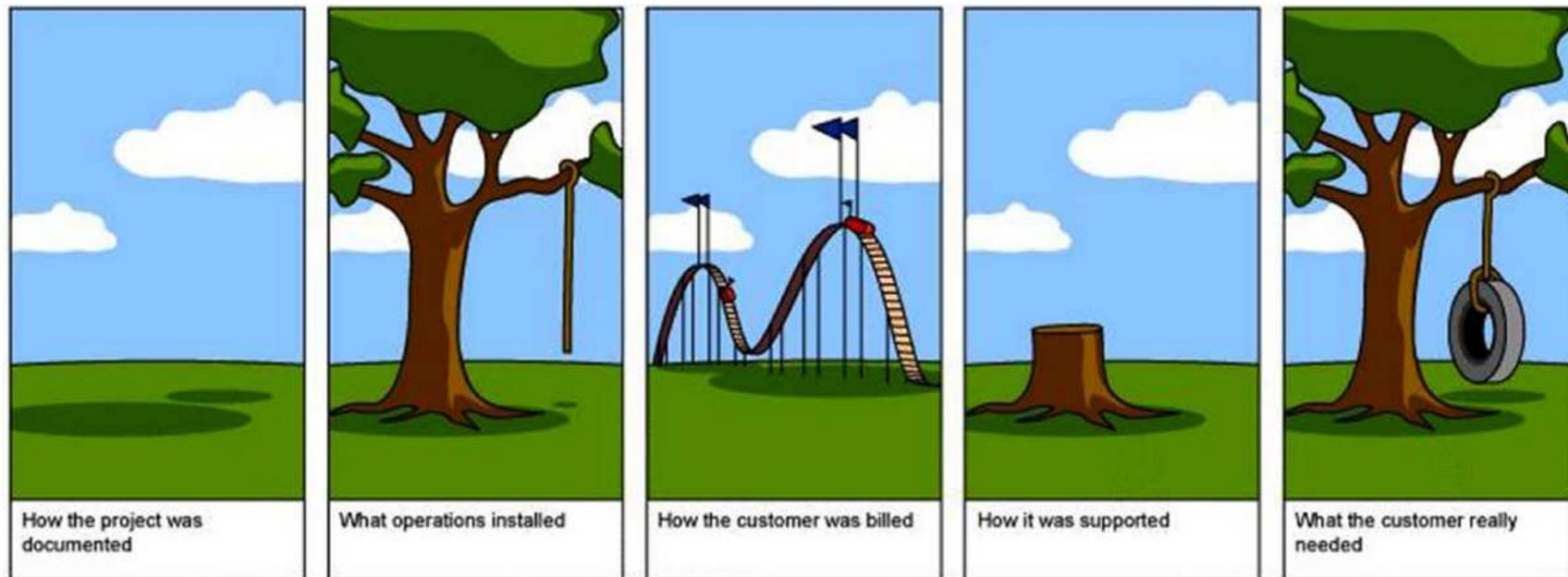
- Benutzeranforderung (User Requirement Specification = URS)
- Design Prüfungsberichte (Design Review Report= DRR)
- Design-Qualifizierungsprotokolle (Design Qualification Protocol =DQ)
- Installation-Qualifizierungsprotokolle (Installation Qualification Protocol =IQ)
- Anwendungs-Qualifizierungsprotokolle (Operational Qualification Protocol =OQ)
- Durchführungs-Qualifizierungsprotokolle (Performance Qualification Protocol =PQ)

# URS (Benutzeranforderung)

- Die URS ist Grundlage des Qualifizierungsprozesses
- Darin werden die Spezifikationen für Geräte, Einrichtungen, Versorgungseinrichtungen oder Systeme definiert.
- Die URS dient als Referenzpunkt.
- Darin müssen wesentliche Qualitätselemente integriert werden, und alle GMP-Risiken sollten auf ein akzeptables Niveau reduziert werden.



# URS (Benutzeranforderung)



## Zweck eines URS:

Festlegen der Richtlinien und Branchen- und Standortstandards, die das System erfüllen muss

Festlegen der zu erbringenden Leistungen

# Tips für eine URS



- Sicher stellen dass jede Anforderung eine eindeutige Nummer hat.  
Dies dient der einfachen Rückverfolgbarkeit und Referenzierung in anderen Dokumenten.
- Bewertung der Auswirkungen auf die Qualität im URS selbst.  
So können Sie sich im Voraus darauf einigen, welche Anforderungen im Rahmen der Qualifizierung/Validierung getestet werden müssen und welche aus Sicherheitsgründen ignoriert werden können.
- Jede Anforderung sollte spezifisch und messbar sein, damit sie leicht getestet werden kann.
- Obwohl es verlockend ist, Aussagen wie „Das XYZ-System muss den geltenden Vorschriften entsprechen“ einzufügen, wird diese Aussage in Wirklichkeit bedeutungslos, da sie nicht spezifisch genug und nicht testbar ist.

# Was ist eine Validierung?



Validierung lässt sich am besten als der Prozess der „Erstellung dokumentierter Beweise“ beschreiben, der ein hohes Maß an Sicherheit bietet, dass ein bestimmter Prozess durchgängig ein Produkt hervorbringt, das seine vorgegebenen Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt.

Einfach ausgedrückt handelt es sich darum, einen Prozess auf zuverlässiger Basis zu belegen.

## Beispiele für Validierung?

Z.B. Designvalidierung, Sterilisationsvalidierung, Prozess- und Softwarevalidierung.

# Validierungsarten

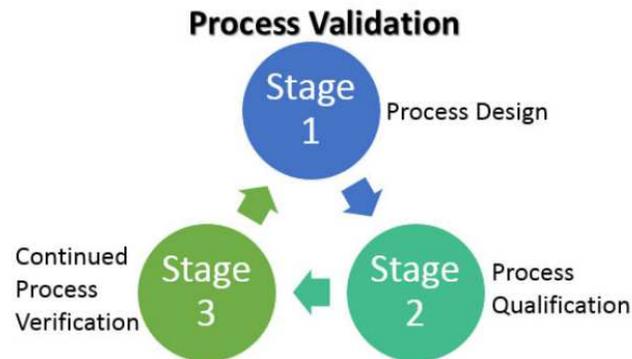


- ❖ Prozessvalidierung
- ❖ Validierung analytischer Methoden
- ❖ Reinigungsvalidierung
- ❖ Validierung von Wassersystemen
- ❖ Validierung computergestützter Systeme

# Prozessvalidierung

- Unter Prozessvalidierung versteht man das Sammeln und Auswerten von Daten von der Prozessgestaltungsphase bis hin zum Produktionsprozess.
- Dabei werden wissenschaftliche Beweise dafür erbracht, dass ein Prozess in der Lage ist, durchgängig Qualitätsprodukte zu liefern.
- Dabei handelt es sich um eine Reihe von Aktivitäten, die über den gesamten Lebenszyklus des Produkts und Prozesses hinweg stattfinden.

Prozessvalidierungsaktivitäten können in den folgenden drei Phasen durchgeführt werden.



# Prozessvalidierungsphasen (1)



## Prozessdesign

- Dies ist die erste Phase, in der der Prozess zur Herstellung des Produkts definiert wird.
- Es ist die Forschungs- und Entwicklungsphase der Validierung.
- In dieser Phase wird der kommerzielle Prozess auf der Grundlage der durch Entwicklungs- und Skalierungsaktivitäten gewonnenen Erkenntnisse definiert.
- In dieser Phase werden Daten gesammelt, die zur Optimierung von Produktionsprozessen, zur Steigerung der Effizienz und zur Behebung von Problemen verwendet werden können.

# Prozessvalidierungsphasen (2)



## Prozessqualifizierung

In dieser Phase wird das Prozessdesign bewertet, um zu bestätigen, dass es für eine reproduzierbare kommerzielle Fertigung geeignet ist.

Dabei wird der bereits entwickelte Prozess bewertet, um sicherzustellen, dass er konsistente und zuverlässige Qualitätsniveaus reproduzieren kann, indem Daten zu allen Aspekten und Phasen des Herstellungsprozesses gesammelt und ausgewertet werden.

In dieser Phase können auch Notfallpläne für Situationen entwickelt werden, in denen die Dinge nicht wie geplant verlaufen.

Beispiele für Aktivitäten, die in dieser Phase durchgeführt werden: Lagerung von Rohstoffen, die Schulung von Produktionsmitarbeitern, die Lagerung von usw.

# Prozessvalidierungsphasen (3)



## Kontinuierliche Prozessüberprüfung

Dies ist eine fortlaufende Sicherstellung durch Bewertung während des routinemäßigen Herstellungsprozesses, dass der Prozess unter Kontrolle bleibt und weiterhin gleichbleibende Qualität liefert.

In dieser Phase werden Inkonsistenzen oder Prozessabweichungen erkannt und behoben.

An diesem Punkt werden Produktproben, Analysen und Überprüfungen an strategischen Punkten im Herstellungsprozess durchgeführt.

Die drei Phasen der Prozessvalidierung erfordern die Einbeziehung ausreichend geschulter Mitarbeiter der Qualitätskontrolle sowie eine umfassende Dokumentation, einschließlich der Protokollierung von Anomalien und Problemen mit der Produktqualität.

# Prozessvalidierungsarten



Es gibt grundsätzlich vier (4) Arten der Prozessvalidierung:

- prospektive Validierung (oder Validierung vor der Markteinführung),
- retrospektive Validierung,
- parallele Validierung
- und Re-Validierung

# Methodenvalidierung (1)



- Die Validierung analytischer Methoden ist ein entscheidender Prozess, in denen genaue und zuverlässige Daten von entscheidender Bedeutung sind.
- Dabei geht es darum, dokumentierte Beweise dafür zu erbringen, dass eine analytische Methode für ihren beabsichtigten Zweck geeignet ist, und sicherzustellen, dass die Methode durchgängig genaue und präzise Ergebnisse liefert.
- Sie stellt die Zuverlässigkeit analytischer Methoden sicher, indem sie Genauigkeit, Präzision, Spezifität, Linearität, Bereich und Robustheit bewertet.
- Darüber hinaus spielt die Methodenvalidierung eine entscheidende Rolle beim Methodentransfer, indem sie die Konsistenz und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboren sicherstellt.

# Methodenvalidierung (2)

- Sie kann auch die kontinuierliche Verbesserung und das Risikomanagement unterstützen, indem sie die laufende Bewertung und Optimierung analytischer Methoden fördert.
- Sie verbessert die Produktqualität und -sicherheit, indem sie kritische Qualitätsmerkmale, Verunreinigungen und Wirksamkeit genau quantifiziert.



# Reinigungsvalidierung (1)



- Wenn verschiedene Arzneimittel in gemeinsam genutzten Einrichtungen hergestellt werden, besteht die Gefahr einer Kreuzkontamination.
- Das Vorhandensein einer solchen Kontamination sollte entsprechend dem Risiko bewertet werden.
- Zur Ermittlung der Risiken sollten gesundheitsbezogene Grenzwerte durch die Ableitung eines sicheren Schwellenwerts verwendet werden.
- Die Reinigungsvalidierung ist eines der wichtigsten Instrumente der Strategie zur Kontrolle von Kreuzkontaminationen und muss unter Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Expositionsgrenzwerte unter Verwendung der PDE-Werte angegangen werden.

## Reinigungsvalidierung (2)



- Wenn verschiedene Arzneimittel in gemeinsam genutzten Einrichtungen hergestellt werden, besteht die Gefahr einer Kreuzkontamination.
- Das Vorhandensein einer solchen Kontamination sollte entsprechend dem Risiko bewertet werden.
- Zur Ermittlung der Risiken sollten gesundheitsbezogene Grenzwerte durch die Ableitung eines sicheren Schwellenwerts verwendet werden.
- Die Reinigungsvalidierung ist eines der wichtigsten Instrumente der Strategie zur Kontrolle von Kreuzkontaminationen und muss unter Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Expositionsgrenzwerte unter Verwendung der PDE-Werte angegangen werden.

# Reinigungsvalidierungsstrategie



- SCHRITT 1: Definieren eines geeigneten Reinigungsverfahren /detailliert und angemessen für das Reinigungsverfahren
- SCHRITT 2: Festlegung eines geeigneten Dokumentationssystems /zur kompletten Information inkl. Data Integrity
- SCHRITT 3: Definieren eines geeignetes Identifikationssystem / für Daten, Verantwortlichkeiten, komplette Information
- SCHRITT 4: Definieren der Validierungsstrategie
- SCHRITT5: Festlegung der Analytischen Methoden

# Reinigungsvalidierungsstrategie (2)



Die Reinigungsvalidierungsstrategie soll Aspekte berücksichtigen, wie:

- **Worst-Case-Analyse:** Mehrzweckanlagen umfassen normalerweise verschiedene Produkttypen mit unterschiedlichen Aktivitäten, Löslichkeiten und Konzentrationen. Validierungsaktivitäten auf diejenigen Produkte zu konzentrieren, die aufgrund ihrer Toxizität und gesundheitsbezogenen Expositionsgrenzwerte ein höheres Risiko darstellen. Der PDE-Wert (Permitted Daily Exposure) ist für die Worst-Case-Analyse zu verwenden, zusätzlich zu anderen Werten.
- **Probenahmeplan und -verfahren:** Je nach Ausrüstung, Oberflächen und Art der Rückstände müssen die entsprechenden Probenahmepunkte und Probenahmemethoden definiert werden.

# Reinigungsvalidierungsstrategie (3)



Die Reinigungsvalidierungsstrategie soll Aspekte berücksichtigen, wie:

- **Akzeptanzkriterien:** Die Berechnung der maximal zulässigen Rückstandsgrenzwerte ist ein relevanter Aspekt bei der Festlegung der Reinigungsvalidierungsstrategie. Zu berücksichtigende Punkte sind der PDE-Wert, die Kontaktoberfläche, die Probenahmemethode, die Rückgewinnungsrate oder das Verdünnungsvolumen.

# Reinigungsvalidierungsstrategie (4)



## Analytische Methoden

Die Reinigungsvalidierung beinhaltet die Überwachung verbleibender Rückstände des Wirkstoffs.

Daher müssen die verwendeten Quantifizierungsmethoden für niedrige Bereiche dieser Rückstände validiert werden.

Der **LOQ** (Limit of Quantification) und **LOD** (Limit of Detection) dieser Methoden müssen den maximal zulässigen Rückstandsgrenzen entsprechen, die entsprechend dem PDE-Wert des API definiert werden müssen.

Einige Produkte haben aufgrund ihrer hohen Toxizität (was einen sehr niedrigen PDE-Wert bedeutet) eine sehr niedrige zulässige Rückstandsgrenze.

Vorhandene analytische Methoden in der Lage sind, diese niedrigen Rückstandsmengen spezifisch, präzise und genau zu erkennen und zu quantifizieren. Andernfalls ist die Wirksamkeit und Zuverlässigkeit der Reinigungsverfahren nicht gewährleistet.

# Computer/ised System Validierung (1)

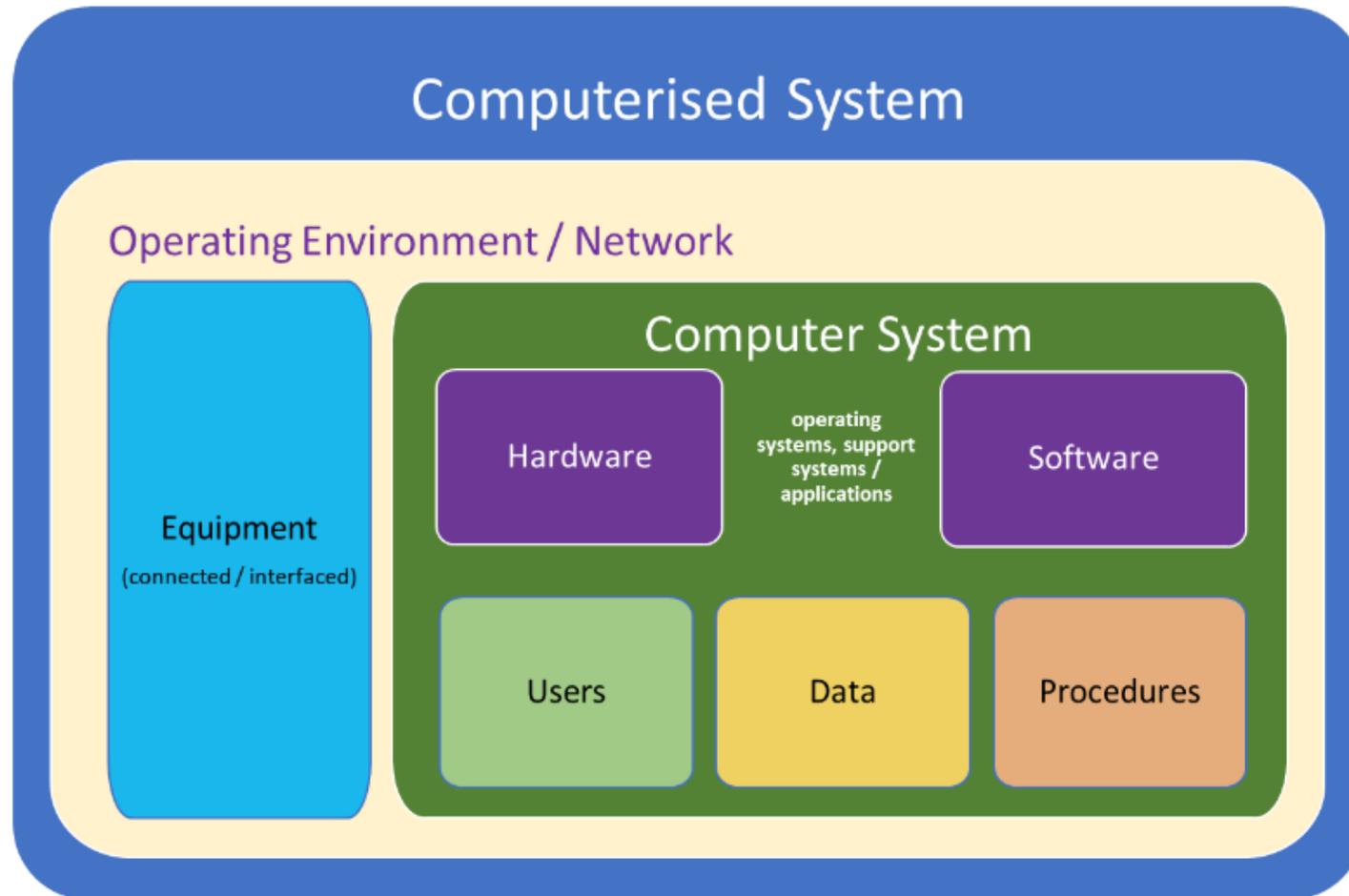


Figure 1: Computer System vs Computerised System

# Computer/ised System Validierung (2)



- Der Umfang der zur Validierung eines computergestützten Systems erforderlichen Aktivitäten wird durch die GAMP 5-Software- und Hardwarekategorisierung, die GxP-Auswirkungen, die geltenden Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen und elektronische Signaturen, die Datenintegrität und den risikobasierten Lebenszyklusansatz bestimmt.
- Es gibt vier Lebenszyklusphasen eines Computersystems, die von GAMP 5 verwendet werden: Konzept, Projekt, Betrieb und Außerbetriebnahme.

# Computerised System Validierung (3)



## Konzeptphase:

- Systemsoftware- und Hardwarekategorisierung
- GxP Impact Assessment
- Electronic Records and Electronic Signatures (ERES) Assessment

## Projektphase:

- Lieferantenbewertung
- Risikomanagementbewertung
- Validierungsplan (VP)
- Systemüberblick
- URS
- Funktionsspezifikation (FS)
- Konfigurationsspezifikation (CS)
- Designspezifikation (DS)

# Computerised System Validierung (4)



Projektphase:

- Softwaredesignspezifikation (SDS)
- Design Reviews (DR)
- Softwareentwicklung
- Codeüberprüfung
- Datenmigration
- Testung
- Systembetriebsverfahren/Benutzerhandbücher
- Training
- Systemunterstützungsplan
- Service Level Agreement (SLA)
- Übergabe
- Systemfreigabe
- Bereitstellungsplanung

# Re-Validierung



Erneute Validierung erfordern:

- Allgem. Änderungskontrollen
- Softwareänderungen
- Standortänderungen
- Betriebsänderungen
- Änderung der Materialquelle
- Änderung im Prozess
- Wesentliche Geräteänderung
- Änderungen im Produktionsbereich

## Fazit: Qualifizierung vs Validierung



- Qualifizierungs- und Validierungsstudien sind wesentliche Prozesse, die die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln gewährleisten.
- Während sich die Qualifizierung auf die Überprüfung der Eignung von Geräten und Einrichtungen konzentriert, stellt die Validierung sicher, dass die Prozesse durchgängig die erwarteten Ergebnisse liefern.
- Das Verständnis der wichtigsten Unterschiede zwischen Qualifizierung und Validierung ist entscheidend für die Einhaltung gesetzlicher Vorschriften und die Herstellung sicherer und wirksamer Produkte.
- Indem gründliche Qualifizierungs- und Validierungsstudien durchgeführt werden, können Pharmaunternehmen das Risiko von Produktfehlern minimieren, Ablehnungen reduzieren und den Verbrauchern zuverlässige und qualitativ hochwertige Arzneimittel anbieten.
- Der Qualifizierungs- und Validierungsprozess trägt, wenn er effektiv durchgeführt wird, zum Gesamterfolg und zum Ruf der Pharmaindustrie bei.

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit



Kontakt:

Mag. Gabriela Schallmeiner:  
[gabriela.schallmeiner@inspection-ready.com](mailto:gabriela.schallmeiner@inspection-ready.com)

Austrian Qualified Person Association (aqpa):  
[info@austria-qp.at](mailto:info@austria-qp.at)