

# Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale

Wie eine effiziente, zeitoptimierte Qualifizierung ablaufen könnte – Teil 1

Dipl.-Chem.-Ing. Ralf Gengenbach

gempex GmbH, Mannheim

1987 legte die US Food and Drug Administration (FDA) mit ihren „Principles of Process Validation“ [1] den Grundstein für das Thema Validierung einschließlich „Equipment Qualifizierung“. Letzteres begrenzt auf die „Installation Qualifikation“ (IQ). Die Pharmaceutical Inspection Convention (heute erweitert zu Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) ergänzte über die Jahre die Elemente „Operational Qualifikation“ (OQ), „Performance Qualifikation“ (PQ) und später die „Design Qualifikation“ (DQ). 30 Jahre sind seitdem vergangen. 30 Jahre kämpft die Industrie mit dem Thema und den zugehörigen Papierbergen. Ein in der Zwischenzeit von der ISPE herausgebrachtes White Paper [2] zum Sinn bzw. Unsinn des Vorgehens resultiert in einem Normenpapier der American Society for Testing and Materials (ASTM) [3], welches die Gute Ingenieurspraxis zur Vereinfachung heranziehen möchte, aber nur mäßige Beachtung findet. Zwischenzeitlich sind die Elemente der Risikoanalyse, das Lastenheft und eine Traceability-Matrix hinzugekommen. Im Zeitalter der Industrie 4.0 steckt die pharmazeutische Industrie fest. Qualifizierung hat sich zu einem Projektblockierer, einem unkontrollierten Zeit- und Kostenfaktor entwickelt. Der nachfolgende Beitrag zeigt die grundsätzlichen Probleme der Qualifizierung in der heutigen Zeit auf. Er beleuchtet die Ursachen und unterbreitet Vorschläge, wie Qualifizierung deutlich effizienter umgesetzt werden könnte.

## Bedeutung und Entwicklung der Qualifizierung

Die Einführung der Qualifizierung in den 80er Jahren war dem Grundgedanken geschuldet, dass man Qualität nicht in ein Produkt hineinprüfen kann, dass Qualität vielmehr dadurch sichergestellt sein muss, dass alle an der Herstellung eines pharmazeutischen Produkts beteiligten Komponenten für sich in Ordnung und leistungsfähig sind. Neben geschultem Personal, guter und rückverfolgbarer Dokumentation, spezifikationsgerechten Ausgangsmateria-

lien, ausgearbeiteten Verfahren u. v. m. bestand auch die Forderung nach ordnungsgemäß installierten und funktionierenden technischen Einrichtungen. Die systematische Prüfung von Installation und Funktion anhand vorbereiteter Checklisten sollte dies garantieren. Die Einbindung der Qualitätseinheit, die entsprechende Prüfpläne zuvor formal freigibt und Abweichungen und Berichte abschließend bewertet, sollte die Wichtigkeit der Prozedur unterstreichen.

Die Elemente der Installations- und Funktionsqualifizierung wurden

weiter ergänzt, zunächst um die Leistungsqualifizierung, dann um die Designqualifizierung. Insbesondere Letztere hatte ihre Ursache darin, dass erkannt wurde, dass Qualität schon früh, nämlich in der Designphase, bestimmt wird. Bei einem falsch gewählten Design kann die Installationsqualifizierung lediglich

## AUTOR



Dipl.-Chem.-Ing. Ralf Gengenbach

studierte Chemieingenieurwesen an der TU Karlsruhe. Von 1987 bis 1997 war er bei der BASF AG in Ludwigshafen in der Verfahrensentwicklung biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe beschäftigt. In den folgenden 5 Jahren rief Ralf Gengenbach innerhalb der DIS AG (Deutscher Industrie Service) den Fachbereich Quality Consult ins Leben und gründete 2002 sein eigenes Unternehmen, die gempex GmbH, heute eines der führenden GMP-Dienstleistungsunternehmen mit internationaler Ausrichtung.

Als Mitglied verschiedener Arbeitsausschüsse war er an der Entstehung von GMP-Regularien und harmonisierenden Richtlinien beteiligt und ist nach wie vor beratend bei herausfordernden GMP-Projekten und als 3rd Party Auditor tätig. Seit 2013 ist Ralf Gengenbach Präsident des Vereins Interessengemeinschaft Pharmabau VIP 3000 e.V. Er ist aktiv in Fachgremien, hält Vorlesungen, ist Referent und Autor zahlreicher Fachpublikationen. Das Werk „GMP – Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen“ gilt als Standardwerk in der Branche.

bestätigen, dass so (falsch) gebaut wie (falsch) geplant wurde. Der Fehler selbst aber kann nicht mehr korrigiert werden.

Eine weitergehende Entwicklung bestand darin, dass man sich von dem rein formalen Ausfüllen von Checklisten verabschieden und mehr auf die kritischen Aspekte konzentrieren wollte. Das Thema Risikoanalysen hielt Einzug. Ferner die Identifikation und Ausweisung von qualitätskritischen Attributen (CQA – Critical to Quality Attributes) und qualitätskritischen Prozessparametern (CPP – Critical Process Parameters), die bei der Qualifizierung besondere Berücksichtigung finden sollen. Prozessverständnis und Technikenkenntnisse rückten in den Mittelpunkt als wesentliche – und durchaus vernünftige – Forderung der Behörden, um mit der Qualifizierung das ursprünglich verfolgte Ziel zu erreichen.

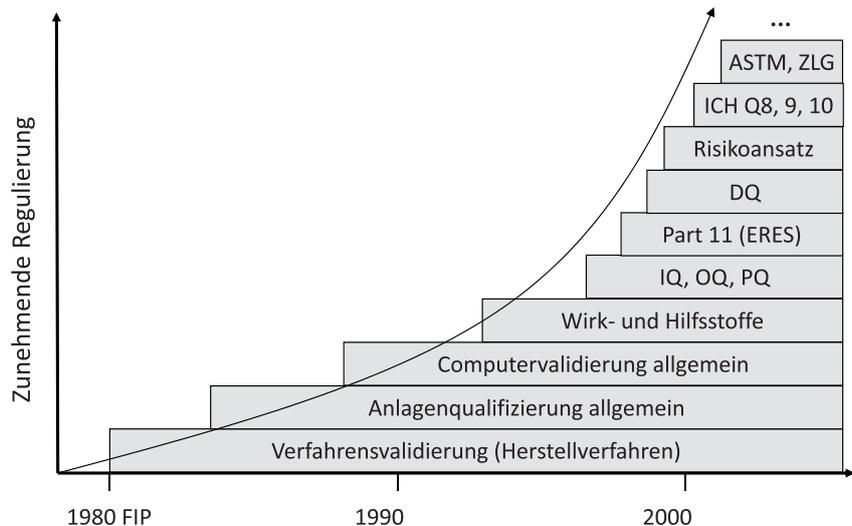
Über die Jahre wurde das Thema der Qualifizierung von der Arzneimittelproduktion auch auf die Herstellung der zugehörigen Vorprodukte ausgedehnt. Ferner wurden Prozessautomatisierung und IT-Systeme aller Art mit dem GAMP-Leitfaden [4] und den Part-11-Anforderungen<sup>1)</sup> sukzessive mit eingebunden. Abbildung 1 veranschaulicht die rasant zunehmende regulatorische Entwicklung in diesem Bereich.

### Die Qualifizierung wird hinterfragt und neu definiert

Nachdem die Qualifizierung sich bei vielen Firmen in Berge von Papier, unendlichem Formalismus, Zeitverzug in Projekten und enormen zusätzlichen Kosten manifestiert hatte, ohne wesentlich erkennbare Vorteile

<sup>1)</sup>Anforderungen an computerisierte Systeme, die im GxP-regulierten Umfeld eingesetzt und für elektronische Aufzeichnungen ggf. mit elektronischer Unterschrift genutzt werden. Festgelegt u. a. im USA 21 CFR 11 bzw. im EU-GMP-Leitfaden Annex 11.

■ **Abbildung 1**



Regulatorische Entwicklung der Qualifizierung (Quelle aller Abbildungen: der Autor/gempex GmbH).

zu bieten, wurde die Kritik immer lauter. 2005 veröffentlichte die International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) in einem White Paper [2] eine äußerst kritische Stellungnahme zu dem Thema. Es wird von nicht effizienten, nicht wirksamen Systemen gesprochen. Es fehle der Fokus auf die Patientensicherheit. Die Vorgehensweise insgesamt wäre zu aufwendig, zu formalistisch und zu teuer. Die Aussage „The current process is document intensive and does little to add value and provide assurance that the product manufactured is of the highest quality“<sup>2)</sup> fasst das Problem in einem Satz eindrücklich zusammen. Es wird ein 10-Punkte-Programm (Abb. 2) aufgestellt und vorgeschlagen, dass Vorgehensweisen daran ausgerichtet und in allgemein anerkannten Standards hinterlegt werden sollten. Neben den von der ISPE selbst herausgegebenen Leitfäden wurde auf Standards u. a. der American Society for

<sup>2)</sup>„Die aktuelle Vorgehensweise ist aufwendig in Bezug auf die Dokumentation und trägt wenig zur Wertsteigerung und Sicherheit, dass Produkte in höchster Qualität produziert würden, bei.“ – Auszug aus ISPE White Paper, März 2005.

Testing and Materials (ASTM)<sup>3)</sup> verwiesen, die zu diesem Thema Stellung nehmen sollten.

2007 brachte die ASTM dann einen entsprechenden Leitfaden für pharmazeutische und biopharmazeutische Anlagen auf den Markt. Das Dokument ASTM E 2500 [5] behandelt die Spezifizierung, das Design und die Verifizierung (Qualifizierung) der Ausrüstung einschließlich Regelungs- und Automatisierungseinrichtungen. Neben den schon bekannten Themen eines risiko- und wissenschaftsbasierten Ansatzes, der Ausarbeitung von CQA und CPP sowie eines „Quality by Design“ (QbD) orientierten Vorgehens, wird nun zusätzlich der „Subject Matter Expert“ (SME) – zu Deutsch: der Fachspezialist – sowie die verstärkte Einbindung von Lieferanten ins Spiel gebracht, abgerundet durch eine gewünschte kontinuierliche Prozessverbesserung. In einem Schaubild wird der durchaus logische Ablauf wie folgt dargelegt:

<sup>3)</sup>ASTM – 1898 gegründet als American Society for Testing and Materials, heute als ASTM International eine zentrale Normierungseinrichtung in den USA.

- Bereitstellung aller vorhandenen Daten und Informationen rund um Produkt, Prozess, regulatorische und firmenspezifische Anforderungen
- daraus abgeleitet die Erstellung einer Nutzeranforderung (URS – User Requirement Specification)
- Ausarbeitung der technischen Spezifikation und des Designs unter Berücksichtigung der QbD-Ansätze und unter Einbeziehung der SMEs (Fachspezialisten)
- Verifizierung der ordnungsgemäßen Umsetzung durch den SME unter Berücksichtigung der Lieferantendokumente
- Einbindung der Qualitätseinheit erst zum Schluss mit formaler Akzeptanz und Freigabe auf Basis von Abweichungsberichten
- Start des Betriebs mit kontinuierlicher Verbesserung und periodischen Qualitätsreviews

Das Ganze sollte durch Risikoanalysen auf unterschiedlichsten Stufen, durch Design Reviews und durch ein technisches Änderungsmanagement begleitet sein. Eine Gute Ingenieurspraxis (GEP – Good Engineering Practice) wird als selbstverständlich angenommen.

Vereinfacht wurden die Empfehlungen des ASTM-Standards auch übersetzt mit „Back to the Roots“ – vernünftige und zuverlässige Inge-

nieursarbeit und Einbindung der Qualitätsabteilung erst am Ende.

### **Der Wahnsinn nimmt kein Ende – Gründe für ineffiziente Qualifizierung**

Trotz dieser sicher sehr logischen und einleuchtenden Ansätze und Vorschläge hat sich bis heute – auch 12 Jahre nach Veröffentlichung des White Papers – nur wenig bis gar nichts geändert. Im Zeitalter der Industrie 4.0 beherrscht nach wie vor Papier die Qualifizierungsszenarie, Formalismen lassen Budgets platzen, Personalressourcen schwinden, Zieltermine in unendliche Ferne rücken. Vom Nutzen ganz zu schweigen.

Das mag überzogen klingen, ist aber leider in vielen Fällen noch immer Realität. Die Frage ist nur, woran liegt es?

#### ■ GEP oder wie Ingenieurtechnik neu erfunden wird

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass in Fällen, in denen sich eine neue Disziplin gerade im naturwissenschaftlichen/technischen Umfeld etabliert, bestimmte Grundlagen neu entdeckt, erfunden, entwickelt werden. So konnte man – als die Biotechnologie sich zu etablieren begann – beim Studium einschlägiger

Literatur beobachten, dass in derselben die Grundlagen der Mathematik, Physik, Thermodynamik u.a. durchaus neu aufgegriffen, interpretiert und erklärt wurden, obwohl alles weithin bekannt und beschrieben war.

Ein ähnliches Phänomen beobachtet man bei der Qualifizierung im Zusammenspiel mit der Ingenieurtechnik. Waren es am Anfang die einfachen Installation-Qualifikation(IQ)- und Operational-Qualifikation(OQ)-Checklisten, so hat sich dies heute doch deutlich um das Lasten(URS)- und Pflichtenheft, Factory-Acceptance-Test(FAT)- und Site-Acceptance-Test(SAT)<sup>4</sup>-Dokumente, Funktions- und Detailspezifikationen, Testpläne u. v. m. erweitert. Dokumente, die die Grenze zwischen Ingenieurtechnik und Qualifizierung zunehmend verschwimmen lassen. Obwohl Begriffe gerade wie Lasten- und Pflichtenheft, FAT und SAT schon lange existieren, werden sie heute im Zusammenhang mit GMP und Qualifizierung genutzt, als seien sie hier erfunden worden. Mittlerweile haben sie auch Eingang u.a. in den EU-GMP-Annex 15 gefunden.

Dies wäre grundsätzlich nicht weiter tragisch, wäre da nicht das Zusammenspiel mit der Qualitätseinheit und die Notwendigkeit, dass GMP-/qualifizierungsrelevante Dokumente einem bestimmten Formalismus, dem Zwang zu bestimmten Unterschriften und danach der Änderungskontrolle unterliegen. Lässt man ein FAT oder anderes technisches Dokument durch die Qualitätseinheit prüfen, so stellt sich zum einen die Frage, wie kompetent eine Qualitätseinheit ein solches Dokument überhaupt beurteilen kann und zum anderen bläht es den Formalismus und damit den Aufwand erheblich auf. Grundsätzlich gilt: Je mehr Tätigkeiten und Dokumente, die eigentlich der Ingenieurtechnik

<sup>4</sup>FAT und SAT sind die vom Hersteller bzw. Lieferanten ausgeführten technischen Abnahmeprüfungen, die zunächst im Werk (Factory) und dann nach Aufstellung am späteren Einsatzort (Site) durchgeführt werden.

#### ■ **Abbildung 2**

- Risikobasiertes Vorgehen; URS prozessorientiert!
- Aufwand für „Standard-Ausrüstung“ deutlich reduzieren
- Einbindung der „FAT/ SAT“-Aktivitäten
- C&Q-Aktivitäten grundsätzlich basierend auf Lieferantentests
- Lieferant/Hersteller „zertifiziert“ durch Audit oder Qualitäts-Assessment
- IQ/OQ auf das Nötigste (kritische Einrichtungen) reduzieren und als Übersicht über ordentlich durchgeführte FAT/ SAT-Prüfungen
- PQ als „Härtetest“; IQ/OQ deutlich untergeordnet
- Vorgehensweise abgesichert durch akzeptierte Standards (ASTM oder ISPE)
- ...

*Auszug aus dem 10-Punkte-Programm, ISPE White Paper, 2005.*

zuzurechnen sind, in die Qualifizierung geschoben werden, umso aufwendiger und zeitintensiver wird die Qualifizierung. Das bedeutet nicht, dass die Qualitätseinheit bei Abklärung von Umfang und Inhalt solcher Dokumente außen vor bleibt. Jedoch sind finale Abstimmung, Anpassung und Freigabe Sache des SME.

**Tipp:** Es sollte für eine klare Zuordnung von Dokumenten und Tätigkeiten zu GEP und GMP gesorgt werden. Nur die wirklich relevanten und qualifizierungsspezifischen Dokumente sollten in das formale Qualifizierungskonzept aufgenommen und so viel wie möglich auf der Seite der Ingenieurtechnik belassen werden.

### ■ Das Validierungsteam – alle reden mit und alle entscheiden

Es ist eine Grundeigenschaft von GMP und insbesondere der Qualifizierung, dass über die Abteilungsgrenzen hinweg gearbeitet wird. Keine Aktivität fordert die Mitwirkung von so vielen Fachdisziplinen wie die Qualifizierung. Ob späterer Betreiber, Qualitätseinheit, Forschung und Entwicklung, Qualitätskontrolle, Verfahreningenieure, Mess- und Regeltechniker, IT, Planer und Zulieferer – alle werden im Rahmen der Qualifizierung mit ihrem Fachinput früher oder später benötigt.

Die Koordination der Aktivitäten über die Vielzahl von Disziplinen und die Einforderung von Informationen und Daten sind schon schwer genug. Noch schwieriger scheint sich jedoch die Abstimmung und die finale Freigabe von Dokumenten zu gestalten. Ein Meeting jagt das nächste. Unzählige Ressourcen werden gebunden. Dokumente werden überlappend und widersprüchlich redigiert und mühsam in eine Version zusammengeführt. Bereits durchgeführte Abstimmungen und Freigaben werden wiederholt aufgehoben, da eine Fachabteilung ihre Interessen und Beden-

ken nicht ausreichend berücksichtigt findet. Dabei reichen die Zeiten für die Meetings gar nicht aus, um alles zu besprechen, was es zu besprechen gibt, um auch dem letzten Beteiligten Notwendigkeiten und bestimmte Entscheidungswege und Entscheidungen zu erläutern. Das ist nur ein kleiner Ausschnitt der Problematik, die sich gerade bei größeren Qualifizierungsprojekten abzeichnet.

Die frühzeitige und klare Ausrichtung einer entsprechenden Projektorganisation und die Festlegung notwendiger Tools und Instrumente sind essenziell und nicht zuletzt wesentliche Erfolgsfaktoren bei der Qualifizierung. Dabei können die folgenden Empfehlungen hilfreich sein:

- Verwendung moderner Tools zur Bearbeitung bzw. Kommentierung von Dokumenten auf einer zentralen Plattform, die immer nur einen Zugriff zu einer bestimmten Zeit erlaubt und damit alle Bearbeitungen in einem Dokument sammelt (z.B. Microsoft SharePoint®); Vermeidung des Umlaufs von Dokumenten mittels E-Mails. Die gleichzeitige Bearbeitung durch unterschiedliche Mitarbeiter bringt keinen Zeitvorteil.
- Vorgabe fester Zeitlimits für Prüfungen und Überarbeitungen; beim Erreichen des Zeitlimits gilt das Dokument grundsätzlich als geprüft und überarbeitet.
- Aufnahme von mindestens einer Verwaltungskraft ins Team, die sich ausschließlich um das Dokumentenmanagement und vorrangig um die Umläufe zur Unterschrifteinholung kümmert. Diese Investition zahlt sich bei großen Projekten mehrfach aus.
- Dokumente sollten in Meetings nur dann besprochen werden, wenn es letzte offene und diskussionswürdige Punkte gibt. Meetings sollten zeitlich so gestaltet sein, dass mehrere Dokumente konzentriert abgearbeitet werden können (mind. halbtägige Meetings).
- An den Meetings sollten nur diejenigen Personen teilnehmen, die

im Zusammenhang mit der Klärung offener Punkte benötigt werden. Je weniger Teilnehmer, desto besser. Es besteht keine Notwendigkeit, allen Fachdisziplinen zu allen Punkten Erläuterungen zu geben. Es besteht keine Notwendigkeit, dass jeder Teilnehmer über die gesamte Dauer des Meetings teilnimmt, wenn er nicht benötigt wird.

- bei größeren Projekten: Einsatz eines Validierungskordinators (Projektmanager), dessen Hauptverantwortung darin besteht, sicherzustellen, dass die oben aufgeführten und generell etablierten Spielregeln eingehalten werden.
- Definition klarer Verantwortlichkeiten: Die Rolle der Fachdisziplinen besteht darin, ihren Fachbeitrag zu leisten. Entscheidungen werden auf der Ebene des späteren Betreibers und der Qualitätseinheit gefällt.

Sicher gäbe es noch eine ganze Reihe weitere, die Organisation und das Management solcher Projekte betreffende Empfehlungen. Die oben aufgeführten Empfehlungen beziehen sich jedoch auf die Punkte bei der Qualifizierung, die sich in der Vergangenheit als die größten Probleme und Bremsen herausgestellt haben.

**Tipp:** Ein Hauptaugenmerk sollte auf der frühzeitigen Projektorganisation liegen. Qualifizierungsprojekte sind hochkomplex und multidisziplinär. Es sollte nach dem Grundsatz „Jeder darf seine Meinung äußern, aber nur einer entscheidet.“ gehandelt werden.

### ■ Die Last mit dem Lastenheft

Das Lastenheft ist eines jener Dokumente, das seinen Ursprung in der Ingenieurtechnik hat und erst sehr viel später im GMP-Umfeld, konkret in der Qualifizierung, Eingang fand. In der VDI-Richtlinie 2519 vom Dez. 2001 wird das Lastenheft definiert als eine „Zusammenstellung aller Anforderungen des Auftraggebers hinsichtlich Liefer- und Leistungs-

umfang. Im Lastenheft sind die Anforderungen aus Anwendersicht einschließlich aller Randbedingungen zu beschreiben. Diese sollten quantifizierbar und prüfbar sein. Im Lastenheft wird definiert, WAS und WOFÜR zu lösen ist.“

Danach handelt es sich also um ein Dokument, welches aus Sicht des Auftraggebers erstellt wird. Die englische Definition URS hebt dagegen eher auf ein Dokument ab, welches vom Nutzer – also dem späteren Betreiber – erstellt wird. Auftraggeber und Nutzer können dabei natürlich ein und dieselbe Person sein.

Dieser Unterschied erscheint zunächst wie eine Spitzfindigkeit, ist aber im Grunde eine Ursache für eine Vielzahl größerer Probleme im Rahmen der Qualifizierung. Warum?

Das Lastenheft – oder besser die URS – ist heute bei allen Qualifizierungen der Ausgangspunkt und ein Schlüsseldokument. Darin werden die Anforderungen – insbesondere auch die GMP-Anforderungen – an das Projekt bzw. das jeweilige technische System definiert. Es ist mittlerweile gängige Praxis, auf Basis dieser URS die erste Stufe der Risikoanalyse durchzuführen und daraus die Qualifizierungsmaßnahmen abzuleiten. Eine sog. Traceability-Matrix hilft, alle Aktionen von der URS über die Risikoanalyse bis zur Qualifizierung zu verbinden und die vollständige Abarbeitung sicherzustellen.

Eine weitere Bedeutung erhält die URS im Zusammenhang mit dem technischen Änderungsmanagement. Schon während eines laufenden Bauprojekts wird erwartet, dass wesentliche Änderungen – insbesondere die GMP-Anforderungen betreffend – diskutiert, bewertet und dokumentiert werden. Wann eine Änderung vorliegt wird u.a. an den Vorgaben in der URS festgemacht.

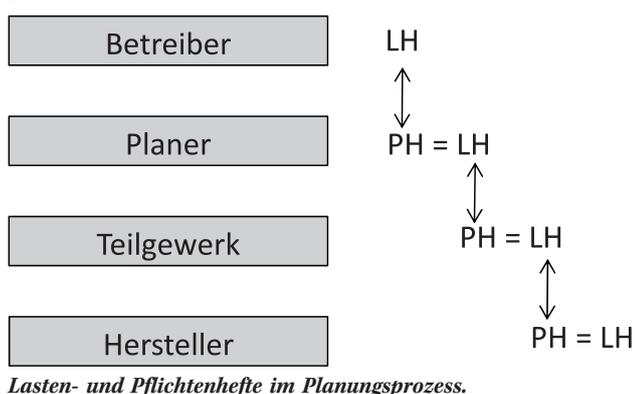
Was aber nun, wenn die URS ein hochtechnisches und sehr detailliertes Dokument eines „Auftraggebers“ ist, der z. B. als Planer in dem Projekt mitwirkt? Wenn der Detaillierungsgrad bis in Rohraufhängungen, Stän-

derkonstruktionen und Schraubenabdeckungen geht? Genau dann tauchen die Probleme auf, weil all diese Details in der Risikoanalyse betrachtet werden müssen, da bei jeder kleinsten Änderung abgeschätzt werden muss, was mit dem Änderungsmanagement verfolgt wird und was nicht. Eine zu detaillierte technische URS drückt technische, nicht zwingend qualifizierungsrelevante Punkte in die Qualifizierung und macht den Umgang mit der URS zur echten Herausforderung.

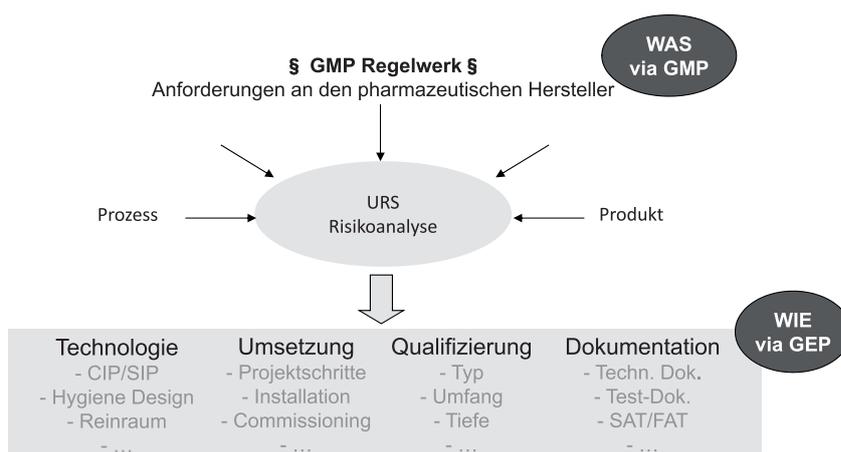
Ein Bauprojekt ist eine höchst komplexe Angelegenheit, und in Wahrheit gibt es nicht nur Lastenhefte für unterschiedliche Systeme, sondern auch auf unterschiedlichen Planungsebenen. Abbildung 3 veranschaulicht dies.

Um die Qualifizierung vernünftig handhaben zu können und die Maßnahmen wirklich auf die qualitätskritischen Anforderungen zu konzentrieren, ist es unbedingt erforderlich, klar und sauber zwischen einer „Nutzeranforderung“ (URS oder Lastenheft auf oberster Stufe) und einer technischen Spezifikationen zu unterscheiden. Eine URS sollte ausschließlich auf den Nutzer – den späteren Betreiber der Anlage – ausgerichtet sein. Welche Produkte will er herstellen, für welche Märkte unter Berücksichtigung welcher Regularien. Was sind besondere Herausforderungen – gute Reinigbarkeit, Mehrproduktanlage, kritische Produkte. Welche Steuerungs- und Überwachungsgrößen spielen eine Rolle, auf welche Qualitätsattribute

■ **Abbildung 3**



■ **Abbildung 4**



*Ableitung technischer Spezifikationen aus der URS.*

kommt es an. Es ist dann die Aufgabe der Ingenieurtechnik, aus diesen Anforderungen die technische Spezifikation abzuleiten. Die technische Spezifikation sollte auch die Vorgabe für die nächste Planungs- und/oder Ausführungsebene sein. Abbildung 4 veranschaulicht diesen Prozess.

In diesem Zusammenhang ist auch die Aufnahme des Begriffs der URS in den EU-GMP-Annex 15 als unglücklich zu bewerten. Es wird zum einen davon gesprochen, die Spezifikationen eines Ausrüstungsteils darin abzubilden, zum anderen wird die URS als ein zu pflegendes Lifecycle-Dokument ausgewiesen. Beides ist unglücklich und spiegelt die Problematik in der Pharmaindustrie wider, dass eine Ingenieurtech-

nik, wie aus dem Chemieanlagenbau bekannt, dort nicht existiert. Maschinen und Apparate werden funktionsfertig vom Lieferanten bezogen, was technische Detailspezifikationen bislang quasi überflüssig gemacht hatte. Die Lastenhefte werden daher gerne als Ersatz einer technischen Inhouse-Spezifikation angesehen, was die dauerhafte Pflege und das Update erklärt, die Qualifizierung in ihrem Ablauf aber auch maßgeblich erschwert.

**Tipp:** Im Qualifizierungskonzept sollte klar und eindeutig definiert werden, was eine Nutzer- und was eine technische Spezifikation ist und auf welcher Ebene von wem

erstellt wird. Die Nutzerspezifikation (URS) sollte wirklich nur mit Anforderungen aus Nutzersicht befüllt und technische Details den Ingenieuren überlassen werden.

Der zweite Teil dieses Beitrags erscheint in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift.

**Korrespondenz:**

Dipl.-Chem.-Ing. Ralf Gengenbach  
gempex GmbH  
Besselstr. 6  
68219 Mannheim (Germany)  
e-mail: r-gengenbach@gempex.com

# Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale

Wie eine effiziente, zeitoptimierte Qualifizierung ablaufen könnte – Teil 2<sup>\*)</sup>

Dipl.-Chem.-Ing. Ralf Gengenbach

gempex GmbH, Mannheim

## ■ Risikoanalysen – das Spiel mit den Zahlen

Risikoanalysen waren gestern, Risikomanagement ist heute. Die Identifikation, Diskussion und Bewertung möglicher Risiken mit Blick auf den Prozess, das Produkt und damit für den Endverbraucher stehen auf dem Plan. Überprüfung definierter oder Festlegung noch notwendiger Maßnahmen zur Vermeidung oder Verminderung der Risiken auf ein akzeptables Maß; Sicherstellung, dass die so festgelegten Maßnahmen auch umgesetzt sind, als ein Kernstück der Qualifizierung; fortwährende Überprüfung und Anpassung der Risikoanalysen an das Gelernte im Rahmen des fortlaufenden Betriebs: Das sind heute feste und wichtige Forderungen im Rahmen von GMP und Risikomanagement.

Speziell den Prozess der Qualifizierung betreffend ist mittlerweile klar, dass man bereits auf dieser Stufe nicht von einer, sondern von einer Vielzahl durchzuführenden Risikoanalysen spricht. Es sind der gesamte logistische Prozess, die technischen Systeme, die Herstellungs- und Reinigungsverfahren ebenso wie Sterilisations- und Desinfektionsverfahren zu betrachten. Hierüber sind neben Designkriterien auch Umfang und Tiefe der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten abzuleiten (Abb. 5).

Vom Grunde her vernünftig und nachvollziehbar. Dennoch werden Risikoanalysen heute im pharmazeutischen Umfeld leider nicht zielge-

richtet und pragmatisch durchgeführt. Der Formalismus, die Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) mit Bewertungskriterien und die Erfüllung behördlicher Erwartungen stehen im Vordergrund. Technische Systeme werden wieder und wieder hinsichtlich der gleichen Kriterien diskutiert, die Zahlenwerte dem Bauchgefühl entsprechend festgelegt, damit die Risikoprioritätenzahl das Ergebnis liefert, das man ja auch vorher schon weiß. Oft wird zur Hilfestellung das Lastenheft (und hier auch noch die technische Spezifikation) herangezogen, Forderungen einfach negiert. „Der Kühlschrank muss mit einer automatischen Abtauung versehen sein“ – Risiko: „Der Kühlschrank ist NICHT mit einer automatischen Abtauung versehen“ – Maßnahme: „Überprüfung im Rahmen der IQ und OQ“.

Und wieder ist es geglückt: Eine technische Anforderung, die im Rahmen einer einfachen Eingangs- bzw. Spezifikations- und/oder Funktionsprüfung (Wurde der richtige Kühlschrank des richtigen Typs geliefert?) hätte nachgewiesen werden können, in die formale Qualifizierung zu schieben. Wäre es nicht sinnhafter gewesen, über Anforderungen zu reden, die sich aus dem spezifischen Betrieb ergeben? Zu klären, welche Waren in welchem Temperaturzustand und in welcher Frequenz in den Kühlschrank ein- und ausgelagert werden, welchen Einfluss dies auf die Temperaturkonstanz hat und wie kritisch mögliche Schwankungen für das Lagergut zu bewerten sind? Wäre es nicht sinnvoll gewesen,

alleinig hieraus die kritische Qualifizierungsprüfung abzuleiten?

Vielleicht wird dies im Einzelfall ja genauso durchgeführt. Leider zeigt aber die Praxis, dass gerade durch das oben geschilderte formale und starre, unreflektierte Vorgehen der Aufwand der Qualifizierung unsinnigerweise und in erheblichem Maße in die Höhe getrieben wird. Nicht nur das Fehlen einer Standardisierung (wiederkehrende, bereits häufig diskutierte Standardrisiken), auch die fehlende Konzentration auf betreiberspezifische Anforderungen macht die Qualifizierung an diesem Punkt aufwendig.

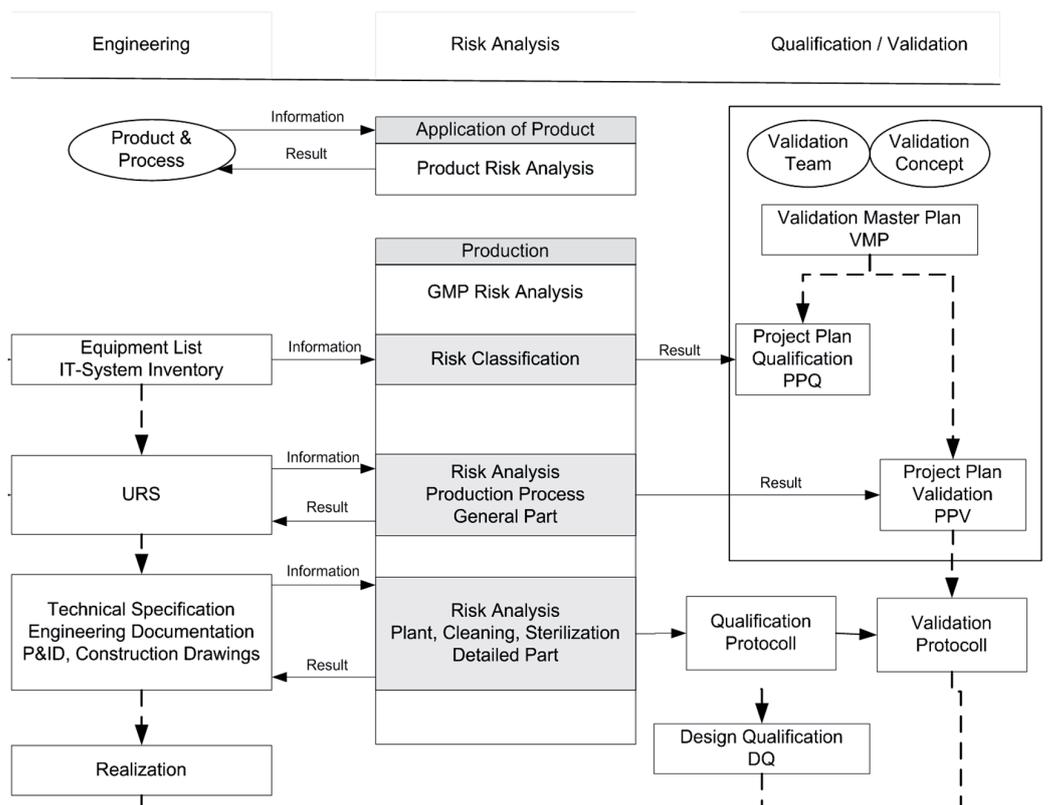
**Tipp:** Es sollte genau überlegt werden, ob wirklich eine FMEA benötigt wird oder ob es nicht auch eine einfache Einstufung in „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ tut. Oft ist das Ergebnis am Ende dasselbe. Risiken, die sich aus dem spezifisch geplanten Einsatz ergeben, sollten betrachtet werden. Es sollte zusammen mit den Spezialisten basierend auf Erfahrungen reflektiert und der Hersteller oder Lieferant hinzugezogen werden, wenn technisches Detailwissen gefragt ist.

## ■ Designqualifizierung – technisches Verständnis ist gefragt

Das Thema der Designqualifizierung wurde erst spät in die Regularien aufgenommen und hier auch nur sehr rudimentär. Das PIC/S-Dokument PI006 [6] z.B. führt hierzu in Kapitel 2 aus: „*The premises, the sup-*

<sup>\*)</sup>Teil 1 in Pharm. Ind. 2017;79(9):1203–1209.

■ **Abbildung 5**



**Risikoanalysen auf unterschiedlichen Stufen.**

porting utilities, the equipment and the processes have been designed in accordance with the requirements of GMP. This normally constitutes Design Qualification or DQ". Im EU-GMP-Annex 15 findet man den Hinweis: „The next element ... is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification“. Mehr Hinweise zur Durchführung oder gar zur Dokumentation der DQ-Aktivitäten finden sich nicht. Entsprechend heterogen ist das Bild, das sich in Bezug auf die Umsetzung in der Industrie abzeichnet.

Durchgesetzt hat sich nahezu einheitlich, dass man das Lastenheft (die URS) mit dem Pflichtenheft abgleicht oder es zumindest versucht. In Fällen, in denen der Lieferant das Lastenheft zugleich als Antwortdokument nutzt, ggf. durch Kommentare ergänzt, ist die Sache recht einfach. In anderen Fällen, in denen

der Lieferant eigene Dokumente im Rahmen der Angebots- und Auftragsphase ausarbeitet, ist es schon nicht mehr so einfach. Die Schwierigkeit beginnt bereits mit der Frage, was alles bzw. welche Dokumente zum Pflichtenheft gehören. Ist es nur das Angebot, ist auch der begleitende Schriftwechsel dazuzurechnen oder gehören auch die Dokumente der nächsten Planungsstufe dazu? Während die einen die Aufgabe des Abgleichs schnell durch ein Pauschalstatement erledigen, betreiben andere den Aufwand, das Pflichtenheft entsprechend dem Lastenheft durchzunummerieren und darauf basierend den detaillierten Vergleich vorzunehmen. Dann gibt es Fälle, in denen das Pflichtenheft sogar von dem Auftraggeber selbst geschrieben wird – sicher eine Vorgehensweise, die mit Blick auf den unabhängigen Abgleich zu hinterfragen ist. Es stellt sich außerdem die Frage, wie man mit Standardausrüstung (z.B. Kühlschrank, Waage) umgeht. Oft werden Pros-

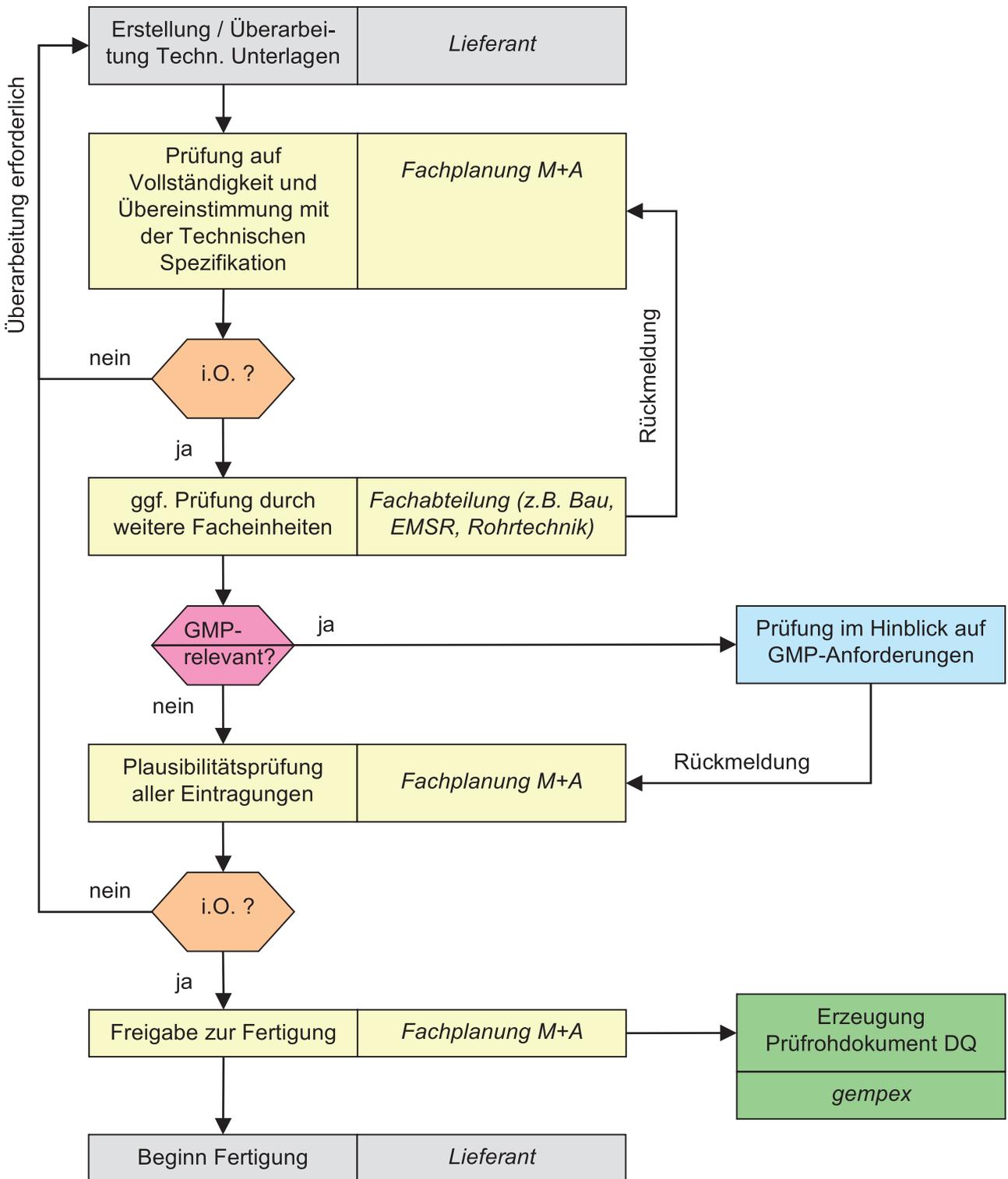
pekte besorgt, diese in ein Lastenheft umgewandelt und am Ende wieder mit dem Prospekt – als Quasi-DQ – abgeglichen, was natürlich dann Sinn macht, wenn man seine eigene „Übertragungsarbeit“ überprüfen möchte. Ob man es als DQ werten kann, sei dahingestellt.

Bei dem bisher geschilderten Lasten-, Pflichtenheftabgleich wurde noch nicht der Tatsache Rechnung getragen, dass das Pflichtenheft oft nur die oberste Ebene der sich weiter entwickelnden Dokumentation darstellt. Es folgt weitergehend die Ausarbeitung von Detailplänen und technischen Zeichnungen, nach denen später konstruiert und installiert wird. Bedenkt man, dass die DQ eingeführt wurde, um sicherzustellen, dass GMP-Anforderungen – z.B. Anforderungen an eine gute Reinigbarkeit – beim Design des technischen Gewerks hinreichend berücksichtigt werden, lässt sich dies in letzter Konsequenz nur an den technischen Detailunterlagen sicherstellen und auch

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

■ **Abbildung 6**

**WORKFLOW: Ablauf Technische Unterlagen (Zeichnungen) bis Freigabe zur Fertigung (Bsp.: M+A, Utilities analog)**



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

Beispiel eines technischen Ablaufs mit GMP-Prüfpunkten (Ausschnitt).

nur, wenn der Prüfer hinreichend technischen Sachverstand mitbringt. Nun kann man sich vornehmen, jede technische Unterlage und jede entstehende Version einem „GMP-Review“ zu unterziehen, womöglich noch unter Einbindung der Qualitätseinheit. Wer aber schon selbst in technische Projekte involviert war, der wird wissen, dass sehr schnell die Zahl solcher Unterlagen ins Unermessliche steigen kann, die Aufgabe zu einer Mammut-Aufgabe mutiert. Daher ist es wichtig, sich schon im Vorfeld genaue Gedanken darüber zu machen, welche technischen Unterlagen auf welcher Stufe sinnvoll zu prüfen sind. Die sicher wichtigste Prüfung ist jene, die vor Freigabe einer Zeichnung zur Fertigung durchgeführt wird. Davor obliegt es dem Unternehmen, wie viele Vorversionen einer Prüfung unterzogen werden. Auch hat es wenig Sinn, die Qualitätseinheit in das Review einzubinden, wenn diese nicht gerade explizit ein bestimmtes Fachwissen mitbringt. Vielmehr sollte es die Aufgabe der Qualitätseinheit sein, sicherzustellen und dann auch im DQ-Dokument zu bestätigen, dass diese Review-Aufgaben auch wirklich durchgeführt wurden. Der Nachweis des Reviews durch den Fachspezialisten kann z.B. durch einen einfachen Prüfstempel/Prüfvermerk – „Geprüft auf Einhaltung der relevanten GMP-Anforderungen“ – auf der jeweiligen Zeichnung erfolgen.

Es ist also ersichtlich, dass der Aufwand in der DQ massiv mit der gewählten Prozedur schwanken kann: von fast keinem bis hin zu einem immensen Aufwand. Da man es in einem Projekt meist mit mehreren Fachdisziplinen zu tun hat (z.B. Bau, Technische Gebäude-Ausrüstung, IT, Prozessanlagen), ist es eigentlich unausweichlich, die Prozedur, wann welche Dokumente in welcher Version für ein GMP-Review aus dem üblichen technischen Ablauf ausgeschleust werden, bereits vor Projektstart sehr intensiv mit jeder dieser Fachdisziplinen zu besprechen und festzulegen. Hierzu empfiehlt

sich das Ausarbeiten entsprechender Flowcharts wie in Abb. 6 musterhaft dargestellt.

Obwohl in Regelwerken und Literatur im Zusammenhang mit DQ immer wieder der Lastenheft-, Pflichtenheftabgleich vorrangig angesprochen wird, sind es eigentlich die Reviews der technischen Ausführungsdokumente, die von zentraler Bedeutung sind und am Ende die Qualität bestimmen. Fehler im Pflichtenheft wirken sich vorrangig im kommerziellen Bereich aus, nicht aber zwingend in der Qualität des technischen Systems, sofern der Fehler dann in den Zeichnungen festgestellt wird. Hier wird der Lieferant allenfalls auf sein Pflichtenheft als kommerzielle „Vertragsgrundlage“ pochen und das Nachbessern mit seinen Forderungen verknüpfen. Aus GMP- und Effizienz-Gründen macht es daher Sinn, sich auf das Review kritischer Ausführungsdokumente zu konzentrieren und diese pragmatisch mit Stempel zu dokumentieren.

**Tipp: Die DQ sollte auf das Review kritischer technischer Zeichnungen und Ausführungsdokumente konzentriert werden. Im Vorfeld sollte mit den jeweiligen Fachdisziplinen der Workflow besprochen und festgelegt werden, wann welches Dokument auf welcher Entwicklungsstufe für das Review ausgeschleust wird. Es sollte nicht jede Version eines solchen Dokuments betrachtet werden. Üblicherweise reicht die erste Version zur Richtungsbestimmung, eine Zwischenversionsprüfung und zwingend die Prüfung der Version „Freigabe zur Ausarbeitung“.**

### ■ Qualifizierung contra technische Prüfung – oder wenn der FAT missverstanden wird

Der Design-Qualifizierung folgen im weiteren Verlauf die Installations- und Funktionsqualifizierung. IQ als Nachweis, dass ein technisches System wie geplant spezifiziert, aus-

geführt und installiert ist. OQ als Nachweis der korrekten Funktionalität. Es sind sicher die Elemente der Qualifizierung, die auf die längste Historie zurückblicken können, und die heute weitgehend in allen Unternehmen einschließlich bei Zulieferern bekannt und fest etabliert sind. Auch die Prüfpunkte und der Prüfumfang folgen einem weithin vergleichbaren Standard.

So umfasst die IQ z.B. die folgenden Prüfpunkte:

- Dokumentation (Vollständigkeit und Aktualität)
  - technische Dokumentation
  - Betreiber-Dokumentation
- Spezifikation (Übereinstimmung mit den Vorgaben)
  - Komponentenzeichnung
  - Zertifikate
- Installation (Aufbau und Anschluss)
  - Aufstellungsort
  - Einbau der Einzelkomponenten
  - Anschluss und Umgebungsbedingungen
  - Gesamtzustand

Die OQ umfasst typischerweise:

- Vorprüfungen zur Inbetriebnahme wie
  - Dichtigkeitsprüfungen
  - Prüfung mechanisch bewegter Teile
  - Prüfung von Schaltern, Alarmen, Verriegelungen
- Automatisierungstests wie
  - Ablaufsteuerungen
  - Funktionen der Lokalsteuerungen und/oder Prozessleitsysteme
- Betriebsparameterstests im Zusammenhang mit
  - Wasserfahrten
  - Routine-Parameterstests
  - kritische Parameterstests mit Ober- und Untergrenze

Bezüglich der OQ kann man verschiedentlich Verschiebungen einzelner Tests entweder aus der PQ in die OQ oder aus der OQ in die PQ-Phase feststellen, je nach Firmenphilosophie.

Nun ist die Qualifizierung definiert als „dokumentierter Nachweis, um zu zeigen, dass etwas so ist wie es sein

soll“ und nicht um „zu testen, ob etwas so ist, wie es sein soll“ – darin liegt ein entscheidender Unterschied. Während bei einem Test das Ergebnis immer noch offen ist (gut oder schlecht), erwartet man bei der Qualifizierung prinzipiell ein positives (gutes) Ergebnis. Formal korrekt müsste ein technisches System daher zuerst getestet und bei positivem Ergebnis mit der Qualifizierung bestätigt werden. In der Qualifizierung kann – weil bekannt – das Ergebnis als Akzeptanzkriterium vordefiniert werden.

Betrachtet man die oben gelisteten Prüfpunkte, so wird man feststellen, dass diese eigentlich nichts Besonderes sind und zu mindestens 90 % den ohnehin üblichen Tests entsprechen, die im Falle eines guten Engineerings gemacht werden. Eine Dichtigkeitsprüfung z.B. wird benötigt mit und ohne GMP. Ist sie einmal sorgfältig ausgeführt und dokumentiert, so kann man von einem dichten System ausgehen und eine Wiederholung der Prüfung (z.B. dann im Rahmen der Qualifizierung) würde nicht unbedingt mehr Sicherheit bringen. Die Betonung liegt allerdings auf „sorgfältig“ und „dokumentiert“, also auf einer guten Ingenieurspraxis (GEP).

Genau hier liegt der Knackpunkt. Entsprechend den Empfehlungen des ASTM-E-2500-Standards und dem gesunden Menschenverstand folgend, wäre es eigentlich mehr als ausreichend, den Fokus auf gut dokumentierte und sorgfältig durchgeführte technische Prüfungen (GEP) zu legen und im Rahmen der Qualifizierung lediglich als Nachweis zu prüfen und zu bestätigen, dass eben jene technischen Prüfungen durchgeführt wurden. Ein auf Prüfdokumente ausgerichteter Qualifizierungsplan wäre also einfach, pragmatisch und zielführend.

Die Praxis ist hiervon jedoch weit entfernt. Nach wie vor finden sich die oben gelisteten Prüfpunkte vollumfänglich in den Qualifizierungsdokumenten, auch dann, wenn in Teilen auf technische Prüfunterlagen

aus FAT und SAT verwiesen wird. Schlimmer noch, denn hat es sich mittlerweile doch eingebürgert – teils durch die Pharmaindustrie getrieben, teils proaktiv durch die Lieferanten verursacht –, dass FAT- und SAT-Dokumente immer mehr den Charakter eines Qualifizierungsdokuments bekommen. Es finden sich Unterschriftenzeilen für den Hersteller und die Qualitätseinheit, aufgeblähte, formvollendete Checklisten mit Akzeptanzkriterien, Abweichungslisten und vieles mehr. Die Auswirkungen mit Blick auf Aufwand, Zeit und Kosten sind verheerend. Der Nutzen nur marginal. Während bei technischen Prüfungen im Falle eines Fehlers dieser auf der Mängelliste landet und ohne großen Formalismus behoben und der Test wiederholt werden kann, zieht dies bei der Qualifizierung oder den „verqualifizierten“ FATs und SATs riesige Schleifen und beschäftigt Heerscharen von Personal. Dort ist der Fehler dann eine formale Abweichung mit Risikobewertung, Ursachenanalyse und vielen Unterschriften.

Der Einwand, dass auch FAT- und SAT-Dokumente bei GMP-regulierten Anlagen gewissen Anforderungen unterliegen, ist absolut berechtigt. So kann es z.B. nicht sein, dass man sich im Rahmen der Qualifizierung ansieht, was im FAT gemacht wurde und seinen Qualifizierungsplan danach ausrichtet. Referenzierung auf FAT und SAT ist nur möglich und akzeptabel, wenn im Vorfeld mit dem Lieferanten und/oder dem Engineering auch Umfang, Tiefe und Dokumentation der Tests abgesprochen wurden. Dies kann bereits im Rahmen der Beauftragung erfolgen (Vorgaben in der URS oder in der Bestellung) oder aber durch Vorprüfung und Freigabe von FAT- und SAT-Unterlagen, wobei diese Freigabe allerdings durch den Fachspezialisten und nicht durch die Qualitätseinheit, maximal in Abstimmung mit dieser, erfolgt.

Auch bei Referenzierung auf technische Prüfunterlagen verbleiben natürlich noch Punkte, die nur und aus-

schließlich im Rahmen der Qualifizierung nachgewiesen werden können. Typischerweise sind es Punkte aus der späten OQ- oder bereits der PQ-Phase. Wenn es z.B. darum geht, die Leistungsfähigkeit eines technischen Systems an den Betriebsparametergrenzen oder unter Realbedingungen (z.B. mit Produkt oder vergleichbaren Substanzen) nachzuweisen. Diese Prüfungen sollten zuvor mithilfe einer Risikoanalyse identifiziert worden sein und nur durch und in der Verantwortung des späteren Betreibers und unter Einbezug der Qualitätseinheit durchgeführt werden.

**Tipp:** Die Risikoanalyse sollte genutzt werden, um die wirklich relevanten Punkte der IQ- und OQ-Phasen zu identifizieren, die im Rahmen der Qualifizierung nachgewiesen werden müssen. Alle anderen Punkte, insbesondere Routineprüfungen, sollten in den technischen Bereich, in FAT, SAT und Inbetriebnahme-Prüfungen verschoben werden. Umfang, Tiefe und Dokumentation der technischen Prüfungen sollte frühzeitig mit den jeweiligen Gewerken abgesprochen werden. Es sollte sichergestellt werden, dass die technischen Prüfdokumente ordentlich, aber pragmatisch sind. Referenzen auf die technischen Prüfungen sollten aus den Qualifizierungsdokumenten heraus erfolgen. Die Qualitätseinheit sollte nur dort involviert werden, wo sie wirklich erforderlich ist (Qualifizierungsdokumente).

### ■ Wie viel Formalismus darf es sein?

Die Qualifizierung ist ein systematischer, geplanter, abgestimmter, kontrollierter und damit formaler Prozess. Genau darin liegt auch eine der Stärken dieses, die Qualitätssicherung unterstützenden Werkzeugs. Die Systematik und der Formalismus sind erforderlich, um möglichst vollständig nicht akzeptable

Risiken auszuschließen. Es gilt – wie z.B. in der Raumfahrttechnik – keine Fehler zu begehen, die am Ende fatale Folgen haben könnten. Da hilft nun einmal nur das Abarbeiten von Checklisten, die durch Spezialisten erstellt und mehrfach geprüft und freigegeben wurden. Doch wie weit darf und soll der Formalismus gehen? Doch eigentlich nur soweit, wie er der Sache noch dienlich ist?

Die ursprünglich, hauptsächlich aus den USA vorgelegten Konzepte zeichneten sich schon immer durch ihren extremen Checklisten-Charakter aus. Alles was zu prüfen – oder genauer nachzuweisen – war, wurde in eine Checkliste verbannt. Ein Behälter z.B. wurde mit all seinen Anschlüssen und Stützen in eine Checkliste transferiert, jeder einzelne Stützen mit Kennung und Dimension aufgeführt. Das Vorhandensein und die korrekte Dimension abgefragt. Der Ersteller der Checkliste nutzte als Vorlage natürlich eine Konstruktionszeichnung oder ein R&I-Fließbild. Der die Checkliste abarbeitende Mitarbeiter prüfte dann – wenn er seine Aufgabe verantwortungsvoll erfüllte – die Situation vor Ort (und nicht auf dem zuvor verwendeten Dokument). Zunächst ist nichts dagegen einzuwenden. Doch bleibt die Frage, macht dies wirklich Sinn? Ist es nicht zielführender und am Ende auch zuverlässiger, eine solche Prüfung direkt anhand der technischen Zeichnung auszuführen, die am Ende ja auch korrekt sein und Gültigkeit haben muss? Ist die Fehlerquote nicht höher, der Detaillierungsgrad geringer beim Transfer in eine Checkliste?

Auch wenn solche Checklisten noch weit verbreitet sind, sollte der Prüfung – basierend auf technischen Originaldokumenten und durchzuführen von Fachspezialisten – heute eindeutig der Vorzug gegeben werden. Dass dies zudem zu einer enormen Zeit- und Kostenersparnis führt, ist nur ein positiver Nebeneffekt.

Ein weiteres Phänomen nach über 30 Jahren Entwicklungsgeschichte in der Qualifizierung ist die Tatsache,

dass auch heute noch Qualifizierungsdokumente immer wieder neu erfunden, neu entwickelt und neu diskutiert werden. Dass man noch immer ungeheure Energie darauf verwendet, wie Formulare und Checklisten zu gestalten, Qualifizierungspläne aufzubauen und zu strukturieren sind. Das gilt nicht nur für kleine Unternehmen oder Newcomer. Selbst innerhalb großer Unternehmen gibt es manchmal keine Einigkeit und in unterschiedlichen Bereichen werden unterschiedliche Konzepte, Formulare und Checklisten verwendet. Es ist wie in der Kunst, jeder hat seine Ansicht und seinen Blickwinkel und möchte diese durchsetzen. Ob es am Ende hilfreich ist, ist stark zu bezweifeln.

Geht es um Unterschriften, werden die Diskussionen noch intensiver. Das Argument „Ich möchte die Abteilung X oder Y mit im Boot haben, die sollen auch Verantwortung tragen.“ oder der Anspruch „Ohne meine Unterschrift geht gar nichts!“ führt häufig zu überfüllten Unterschriftenseiten und damit zu Umlaufzeiten, die kaum noch zu rechtfertigen sind. Ganz abgesehen davon, dass im Fall der Fälle die eigentliche Verantwortlichkeit nicht klar wird.

In einem Zeitalter, in dem nahezu alles standardisiert, normiert und in Datenbanken hinterlegt ist, ist es befremdlich, dass eine solch einfache Aufgabe – einheitliche und einfach aufgebaute Qualifizierungsformulare – unlösbar zu sein scheint. Es bleibt die Hoffnung, dass im Zeitalter der Industrie 4.0 eine Lösung gefunden wird.

**Tipp:** Es sollte sich auf die Inhalte der Qualifizierung und nicht auf die Formulare konzentriert werden: Was soll nachgewiesen werden, wie soll es nachgewiesen werden, wer soll es tun und was sind die Akzeptanzkriterien? Die Dokumente sollten so einfach wie möglich gestaltet werden – weniger ist mehr. Es sollte auf die Minimalzahl an Unterschriften bestanden wer-

den. Die Verantwortlichen sind nach GMP klar geregelt. Auf unnötige Checklisten sollte verzichtet und so viel wie möglich auf technische Originalunterlagen als Prüf-dokument zurückgegriffen werden. Ein Musterdokument sollte von einem Unerfahrenen gelesen werden: Versteht er das Grundsätzliche, dann ist das Dokument gut.

### Qualifizierung 4.0 – was bringt die Zukunft

Den Titel „Qualifizierung 4.0“ zu nutzen, war bereits gewagt. Das Thema in den Kontext mit Industrie 4.0 zu stellen und Zukunftsvisionen zu beschreiben, ist deutlich gewagter.

Dass die Pharmaindustrie konservativ ist, ist bekannt und sicher auch der Tatsache geschuldet, dass Änderungen jeglicher Art nur ungern gesehen sind, berühren sie doch gleich die Zulassung von Produkten und damit den Markterfolg. Mit Blick auf die Tatsache, dass die Qualifizierung heute ein nicht unerheblicher Kostenfaktor, ein Zeitfresser und eine Projektbremse ist, müsste man eigentlich erwarten, dass es hier deutliche Entwicklungen in Richtung Optimierung und Effizienzsteigerung gibt. Doch weit gefehlt. Noch immer agiert man wie zu Beginn, entwickelt Formulare, Checklisten und Qualifizierungskonzepte immer wieder neu. Immer noch hat man seine Probleme in der Abwicklung, kämpft mit unzähligen Abweichungen, nicht zuletzt, weil technische Prüfungen in die Qualifizierung geschoben werden, weil wesentliche Informationen fehlen, weil nicht genau herauskristallisiert wurde, was wirklich kritisch ist und zuletzt, weil der Fokus mehr auf die Befriedigung von Behördeninteressen als auf die eigentliche Prozesssicherheit gerichtet ist. Das mag provokativ klingen, ist aber das, was man in der Praxis noch immer vielfach vorfindet.

Industrie 4.0, das „Internet der Dinge“, die Vernetzung und die Bereitstellung von Daten jeglicher Art:

Das ist das aktuelle Thema, das die Industrie derzeit beschäftigt, das Thema, das neue Wege zur Effizienz und Prozessoptimierung aufzeigt. Um mit der Qualifizierung an diesen Punkt zu gelangen, sind sicher noch viele Vorarbeiten erforderlich. Zum Beispiel:

- Die Grundkonzepte der Qualifizierung – was ist regulatorisch erlaubt und was nicht – müssten enger und konkreter in den einschlägigen Regelwerken beschrieben, der technische Aspekt mehr berücksichtigt werden. Freiheitsgrade sind hilfreich, doch wenn diese zu groß sind, wird das Gegenteil erreicht. Industrienormen bringen hier nicht unbedingt mehr Sicherheit.
- Die Standardisierung müsste für das immer wiederkehrend, typisch genutzte Equipment vorangetrieben werden. Die Grundoperationen sind sowohl in der pharmazeutischen als auch in der Wirkstoff-Industrie bekannt, ebenso die dafür benötigten Maschinen und Apparate. Man muss das Rad nicht immer wieder neu erfinden.
- Daten und Informationen zu Qualifizierungsprüfungen, die sich von Normen und Standards ableiten (z.B. Reinraumprüfungen nach ISO 14644), müssten eigentlich schon heute problemlos aus dem Internet abgerufen werden können.
- Umgekehrt müssten gesammelte Informationen, Ergebnisse und Erfahrungswerte der Qualifizierung wiederum in der Cloud gespeichert werden. Dies sollte unproblematisch sein, da der weitaus größte Teil dieser Daten kein kritisches Know-how darstellt.

Verfolgt man den Gedanken der Industrie 4.0 weiter, so wäre es natürlich ein Traum, am Tag X zu einem bestimmten Gerät, einer Maschine oder einem Apparat alle die Qualifizierung betreffenden Informationen und Daten per Barcode-Abgleich aus dem Internet beziehen zu können. Ob dies die technischen Spezifikationen, Detailzeichnungen, Zertifikate, FAT-Ergebnisse oder gar Testspezifikationen für Basis-IQ- und -OQ-Prüfungen

sind, es wäre in jedem Fall ein gigantischer Fortschritt, der sich maßgeblich in Zeit- und Kostenersparnissen bemerkbar machen würde. Zum Teil sind diese Informationen bereits abrufbar (z.B. Handbücher, Spezifikationen), aber eben leider nur z.T. und auch nicht spezifisch für eine bestimmte Maschine mit einer individuellen Seriennummer.

### Fazit

Die Qualifizierung blickt aktuell auf eine Historie von mehr als 30 Jahren. Ausgehend von einfachen, technisch ausgerichteten Checklisten haben sich die Grundelemente DQ, IQ, OQ und PQ entwickelt. Die Methodik einer risikobasierten Vorgehensweise wurde eingeführt, um die Qualifizierung mehr auf das Ziel der Patientensicherheit auszurichten und nicht nur um Papier zu erzeugen. Lebenszyklusmodelle wurden entworfen, die sicherstellen sollen, dass die Qualitätssicherung über die Lebensdauer des technischen Systems erfolgt. Die Verknüpfung zum Engineering wurde hergestellt, indem Elemente wie Lastenheft (URS) und FAT in die Richtlinien aufgenommen wurden. Konstruktive Kritik wurde von kompetenter Stelle an dem Formalismus und Papierwerk geäußert und resultierte in technischen Standards und Empfehlungen, die sich verstärkt auf ein Gutes Engineering stützen (GEP).

Dennoch ist der Formalismus geblieben, die Papierberge, der Aufwand, die nicht immer sinnhafte und zielführende Vorgehensweise. Geblieben ist, dass die Qualifizierung ein Kosten- und Zeitfaktor darstellt, der nicht immer im vernünftigen Verhältnis zum Ergebnis steht. Geblieben ist, dass die Verknüpfung zwischen GEP und GMP nur sporadisch gelingt, der Vorteil eines Guten Engineerings nach wie vor nicht zum Tragen kommt. In diesem Kontext muss der Begriff Qualifizierung 4.0 sicher bis auf Weiteres aus dem Wortschatz gestrichen werden.

Für all diejenigen, die aber unabhängig von modernen Aspekten und

Cloud-Philosophien die Effizienz und Sinnhaftigkeit der Qualifizierung erhöhen wollen, wurden einige Anregungen und Tipps gegeben. Hiervon sind noch einmal hervorzuheben:

- Sich von dem Formalismus zu lösen, diesen auf ein Minimum zu reduzieren – Weniger ist Mehr.
- Auf ein gutes Engineering mit zugehöriger guter Dokumentation zu achten und diese maximal zu nutzen.
- Klar zu unterscheiden, was ist technische Prüfung und was ist es wert, in der Qualifizierung behandelt zu werden. Insbesondere sollte eine URS ein nutzerorientiertes Dokument und keine technische Spezifikation sein.
- Risikoanalysen mit gesundem Menschenverstand und ausgerichtet auf die spezifischen Belange durchzuführen.
- Die Qualitätseinheit nur dort einzubinden, wo es wirklich um kritische GMP-Aspekte geht.

Zu guter Letzt bleibt die Empfehlung, sich an den ebenso 30 Jahre alten Grundsatz zu halten: GMP = Gesunder Menschenverstand

### LITERATUR

- [1] FDA, Guideline on General Principles of Process Validation, Mai 1987.
- [2] A White Paper on Risk-Based Qualification for the 21st Century, ISPE, März 2005.
- [3] Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment, ASTM 2500-07, revised 2013.
- [4] GAMP – Good Automated Manufacturing Practice, A Risk Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, GAMP 5.0, ISPE, 2008.
- [5] Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment, ASTM E 2500, August 2007, überarbeitete Version 2013.
- [6] PI006-3, Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S, Sept. 2007.

### Korrespondenz:

Dipl.-Chem.-Ing. Ralf Gengenbach  
gempex GmbH  
Besselstr. 6  
68219 Mannheim (Germany)  
e-mail: r-gengenbach@gempex.com