

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Qualifizierung und Validierung

Dr. Maximilian Schmidt, März 2025



Deutscher
Apotheker Verlag

Gliederung

- Unterscheidung Qualifizierung und Validierung
- Risikobeurteilung und Risikoanalyse
- Change-Control-Antrag
- Requalifizierung RLT-Anlagen und technischer Geräte
- GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten (anhand Bsp. SWB)
- Validierung von neuen Prozessen
- Zusammenfassung Reinraumtechnik und Qualifizierung und Validierung
- Quellen

Unterscheidung Qualifizierung und Validierung

- **Qualifizierung:** betrifft Ausrüstung, Einrichtung, Betriebsmittel und Systeme
→ Beispiel: Neuanschaffung Sicherheitswerkbank, Herstellprogramm, ...
- **Validierung:** betrifft Prozesse → Beispiel: Validierung aseptische Herstellungsweise durch Personal, Transportvalidierung von Kühlboxen
- Wichtig: Planung und Durchführung durch **geschultes Personal**
- **Dokumentation!**
- Festgelegte Reihenfolge der Qualifizierungs-/Validierungsprozesse → **formale Freigabe** eines Schrittes vor Fortführung durch festgelegten (geeigneten!) verantwortlichen Mitarbeiter

Risikobeurteilung und Risikoanalyse

- Identifizierung von potenziell kritischen Prozessen
 - Bewertung, potenzielle Auswirkung auf Betrieb/Prozesse
 - Zu ergreifende Maßnahmen definieren, um Risiken zu minimieren oder komplett auszuschließen
-
- ✓ Welcher Fehler kann auftreten?
 - ✓ Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens?
 - ✓ Was sind die Folgen?

Risikoanalyse

- Einschätzung des Risikos, das mit den erkannten Gefahren verbunden ist (Zusammenspiel Wahrscheinlichkeit des Auftretens des identifizierten Risikos und dem Ausmaß des potenziellen Schadens)
 - Bewertung aller möglichen Risiken
 - Entwicklung von Vorschlägen zur Minimierung bzw. Ausschluss der identifizierten Risiken
- Beurteilung ob Prozess durchgeführt werden kann

Nr.	Funktion/ Teilschritt	Analyse			Schutzmaßnahmen (bereits geplant bzw. durchge- führt)	Risikobewertung vor der Einleitung von Maßnahmen				IBN-/ Qualifizierungsmaß- nahmen	Risikobewertung nach der Einleitung von Maßnahmen				
		Potentieller Fehler				A	B	E	RPZ		A	B	E	RPZ	
		Risiko	Ursache	Wirkung											
Sicherheitswerkبانke															
10	Arbeitsraum	Kontamination des Produktes	<ul style="list-style-type: none"> > Seitenscheiben nicht korrekt installiert > Frontscheibe defekt oder keine ordnungsgemäße Funktion > Allg. Komponenten (z.B. Filter) falsch installiert 	<ul style="list-style-type: none"> > Erhöhte Partikelkonzentration/ Keimbelastung in der Werkbank (mögliche Verunreinigung des Produktes) 	---	2	3	3	18	<ul style="list-style-type: none"> > IQ: Überprüfung der Komponenten der Werkبانke > OQ: Überprüfung der partikulären Reinheitsklasse > PQ: Überprüfung der partikulären Reinheitsklasse > PQ: Überprüfung der mikrobiellen Reinheitsklasse 	2	3	1	6	
11		Kein Personenschutz	<ul style="list-style-type: none"> > Seitenscheiben nicht korrekt installiert > Frontscheibe defekt oder keine ordnungsgemäße Funktion > Falscher Werkbanktyp (Produktschutzwerkbank installiert) 	<ul style="list-style-type: none"> > Gefährdung der Mitarbeiter 	---	2	3	3	18	<ul style="list-style-type: none"> > IQ: Überprüfung Gerätetyp > IQ: Überprüfung der Komponenten der Werkبانke > OQ: Überprüfung der partikulären Reinheitsklasse > PQ: Überprüfung der partikulären Reinheitsklasse > PQ: Überprüfung der mikrobiellen Reinheitsklasse > IBN: Nachweis des Personenschutzes mit KI Diskus Test 	2	3	1	6	

Change-Control-Antrag

- Im Rahmen des Qualitätssystems
- Bei beabsichtigter Änderung:
Schriftliches Verfahren, welches zu ergreifende Maßnahmen aufzeigt

Revision: 03 Gültig ab: 23.03.18	Formblatt Herstellungsbetrieb: Änderungsantrag	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 1 von 3	FB- C4.08.09	Apotheke
Druckdatum: 11.02.2022		
Änderungsantrags-Nummer:		
1. Antragsteller:		
Name	Abteilung	Datum
Unterschrift		
1.1. Änderungsgegenstand (ankreuzen):		
<input type="checkbox"/> Räume (Wände, Decken, Böden) <input type="checkbox"/> Raumlufttechnik (RLT) <input type="checkbox"/> Anlagen der Herstellung <input type="checkbox"/> Anlagen der Qualitätskontrolle <input type="checkbox"/> Medienversorgung <input type="checkbox"/> Computergestütztes System <input type="checkbox"/> Organisation <input type="checkbox"/> Auftragnehmer/-geber <input type="checkbox"/> Lieferant <input type="checkbox"/> Zulassung <input type="checkbox"/> Dokumentation	<input type="checkbox"/> Herstellungsverfahren <input type="checkbox"/> Prüfverfahren <input type="checkbox"/> Reinigungsverfahren <input type="checkbox"/> Sonstiges Verfahren <input type="checkbox"/> Ausgangsstoffe <input type="checkbox"/> Packmittel <input type="checkbox"/> Halbfertig-/ Sulzwaren <input type="checkbox"/> Fertigarzneimittel <input type="checkbox"/> sonstiges Material <input checked="" type="checkbox"/> Reinraummonitoring (EMS) <input checked="" type="checkbox"/> Prozessequipment (PEQ)	
1.2. Beschreibung der Änderung:		
- Anlass, Grund für die Änderung - Betroffene Produkte, Verfahren, Anlagen - erforderlicher Zeitrahmen - Vorschlag für Durchführung der Änderung - Voraussichtliche Kosten	- Alternativen - ggf. Querverweis auf Anlagen Datum und Unterschrift des Antragstellers	
2. Leiter der Herstellung/Qualitätskontrolle:		
Stellungnahme/Risikobeurteilung der betroffenen Abteilungen:		
Abteilung:		
Datum und Unterschrift des/der Verantwortlichen:.....		

Change-Control-Antrag

- Beschreibung der Änderung
- Bewertung: Auswirkungen auf Betrieb / Qualität / Prozesse
- Entscheidung: zu treffende Maßnahmen (Prozessvalidierungs-, Verifizierungs- oder Requalifizierungsmaßnahmen)
- Bewertung: wurden Maßnahmen umgesetzt, war Änderung erfolgreich?
- Freigabe

→ Entscheidungen und Genehmigungen von autorisiertem Personal!

Requalifizierung RLT-Anlage und technischer Geräte

- Annex 1: Zeitliche Vorgaben, wann was requalifiziert werden muss
ACHTUNG: Neufassung des Annex 1 am 25.08.2022: Übergangsfrist bis zum 25.08.2023
- Durch externe Wartungsfirma → Abschlussprüfung durch Apotheke, Festlegung Zuständigkeiten wichtig (QP, Herstellungsleiter, Technik, ...)
- Beispiele für Prüfungen: Filterintegritätstest, Luftwechselzahl, Zu- und Abluftvolumina, Druckkaskade, Alarmsysteme, Betriebsparameter (Temperatur/Feuchte), Erholzeitmessung, Nachweis Reinraumklasse (partikulär), Strömungsvisualisierung, Prüfung Luftkeimsammlung

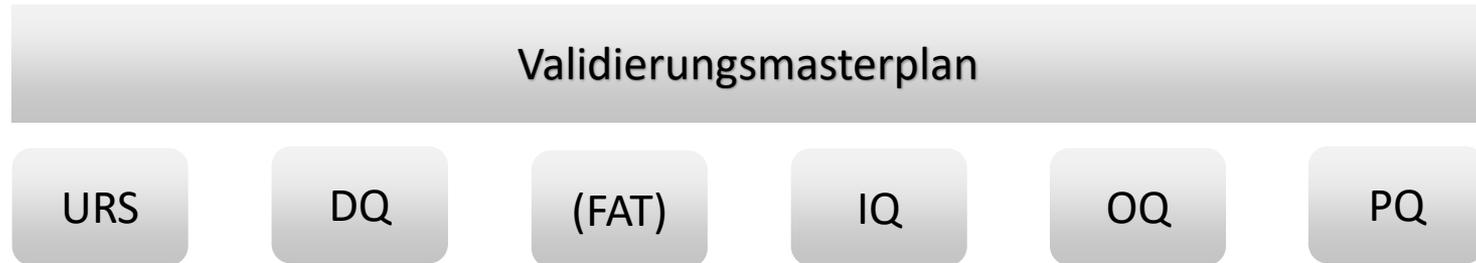


Wartung Sicherheitswerkbank

- DIN12469, spezielle DIN für Zytostatikawerkbänke: DIN12980
- Beispiele für Prüfungen:
 - ✓ HEPA-Filter: Prüfung auf Dichtsitz und Leckfreiheit
 - ✓ Prüfung der Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung
 - ✓ Visualisierung der Luftströmung
 - ✓ Prüfung auf akustische und optische Alarme der SWB
 - ✓ Sicht- und Funktionsprüfung
- Wichtig: Prüfprotokolle und gültige Kalibrierzertifikate der Prüfmittel!
- Zusätzlich für Zyto-SWB: Personenschutzprüfung mittels KI-Diskus-Test

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

- Betrifft: Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme
- **Qualifizierungsschritte:**



- Festgelegte Reihenfolge → der nächste Qualifizierungsschritt darf erst erfolgen, wenn vorheriger abgeschlossen und freigegeben

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Validierungsmasterplan

- der gesamten Qualifizierung/Validierung übergeordnet
- definiert Qualifizierungs- oder Validierungssystem
- Enthält Informationen über z.B.:
 - ✓ Organisation der Qualifizierungsaktivitäten
 - ✓ Verantwortlichkeiten
 - ✓ Änderungskontrolle
 - ✓ Abweichungsmanagement
 - ✓ Verweise auf bestehende Dokumente
 - ✓

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

User Requirements Specification (URS)

- Benutzeranforderung
- Festlegung der Spezifikationen des anzuschaffenden Gerätes/Systems
- Enthält wesentliche Qualitätselemente

Beispiel: neue Sicherheitswerkbank für Zytostatika:

- ✓ Vorgegebene Parameter: Einhaltung Reinheitsklasse A, Luftgeschwindigkeit von 0,45 m/s,
- ✓ Benutzereigene Wünsche können hier berücksichtigt werden: desinfektionsmittelbeständig gegen Reinigungsmittel, die in eigener Apotheke verwendet werden, Anschlüsse für externes Monitoringsystem, GMP-Dokumentation, ggf. Monitor in Rückwand, Tastaturablage,

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Designqualifizierung (DQ)

- Überprüfung der Anforderungen in der URS
- Überprüfung / Nachweis, dass Design mit GMP-Anforderungen übereinstimmt
- Abgleich mit Technischen Datenblättern, Produktbroschüren, ggf. weitere Dokumente wie technische Zeichnungen, ...
- Bewertung von Abweichungen zur URS

2.4.	-	URS 48	PC-Ablage links/rechts außen an der SWB	J	<small>1x links</small> Technische Zeichnung Position 22: jeweils rechts
2.5 Anforderungen an Reinigung und Wartung					
2.5	GMP	URS 49	Die Oberflächen müssen glatt, leicht zu reinigen und desinfizierbar sein	J	Produktbroschüre Claire Pure Seite 17 Reinigung und Pflege von Sicherheitswerkanken und Isolatoren Berner

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Factory Acceptance Test (FAT)

- Werksabnahme
- Überprüfung des (nahezu) fertigen Geräts
- Möglichkeit der Mängelaufdeckung
- Nicht für jedes Gerät sinnvoll



GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Installationsqualifizierung (IQ)

- Überprüfung der korrekten Installation von Bauteilen, Instrumenten, Ausrüstung
- Erfassung und Zusammenstellung von Betriebs- und Arbeitsanweisungen sowie Wartungsanforderungen, Kalibrierung der Instrumente und Verifizierung der Konstruktionsmaterialien
- Wird von Firma vor Ort nach Aufstellung und Installation des Gerätes durchgeführt

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Funktionsqualifizierung (OQ)

- Test, dass System/Prozess/Ausrüstung wie geplant funktioniert
- Durchführung von Tests, die Betriebsgrenzen bestätigen
- Abschluss: Schulung des Bedienpersonals
- Beispiel Prüfung SWB: Messungen von Partikeln „at rest“ → Nachweis der Filterintegrität

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Leistungsqualifizierung (PQ)

Test mit Produktionsmaterialien oder simulierten Produkten, die unter normalen Betriebsbedingungen ein äquivalentes Verhalten zeigen

→ Nachweis, dass Gerät im Alltag gewünschte Ergebnisse liefert

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Beispiel SWB

Simulation eines Arbeitstages mit Dummy-Herstellung, Produktion mit der maximalen Personenanzahl, dreifache Wiederholung einer ähnlichen Anzahl an Dummys, Simulation verschiedener Herstellungsweisen

Nachweis:

- ✓ Mikrobiologische Reinheitsklasse „at rest“ + „in operation“ in Bezug auf Aseptisches Arbeiten + Nachweis der mikrobiologischen Reinheit der SWB während Arbeitsvorgang
- ✓ Partikuläre Reinheitsklasse „in operation“ (+„at rest“ in OQ nachgewiesen)
- ✓ Strömungsvisualisierung „in operation“ + („at rest“ in OQ)

GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Dokumentation nach GMP

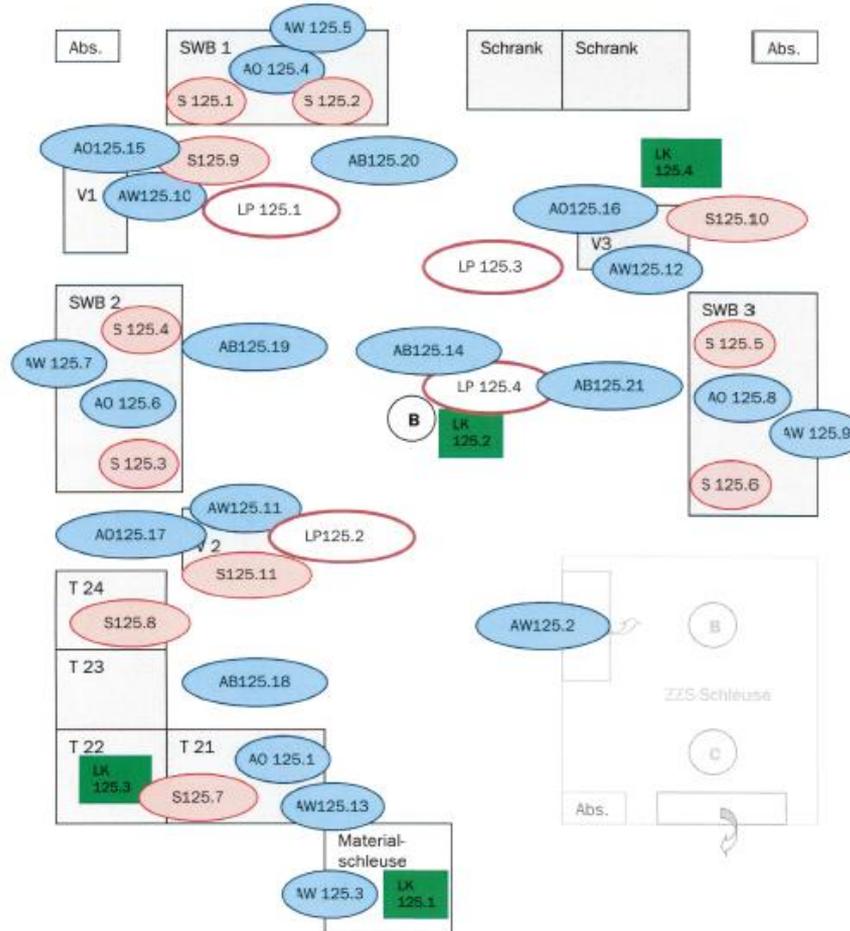
- Erstellung Qualifizierungsplan für IQ, OQ und PQ
- Durchführung der entsprechenden Qualifizierungsschritte anhand des Plans
- Zusätzlich Prüfprotokolle zur Dokumentation
- Erstellung eines Berichtes nach Auswertung
- Erst nach formaler Freigabe des Berichtes kann der nächste Qualifizierungsschritt erfolgen



Beis

ente

Lageplan Probennahme:



GMP-konforme Qualifizierung von neuen Geräten

Revision: 01 Gültig ab: 11.11.2020	Mängelliste	Universitätsklinikum Erlangen 
Seite: 1 von 1	Anhang 7	Apotheke

Druckdatum: 11.11.2020

Mangel Nr.	Protokoll Nr. / Raum / Position	Beschreibung der Abweichung	Festgestellt durch: Name/Datum/Unterschrift	Mangelbewertung s. Mängelbericht	Beseitigungsmaßnahme	Erledigt: Name / Datum / Unterschrift
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		
				<input type="checkbox"/> kritisch <input type="checkbox"/> unkritisch		

Validierung neuer Prozesse

- Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb festgelegter Parameter auf effektive und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt
- Beispiele: Validierung aseptischer Herstellungsweise, Transportvalidierung, Reinigungsvalidierung
- Chargen, die für Prozessvalidierung hergestellt werden, sollten in der Regel dieselbe Größe aufweisen wie die vorgesehenen Chargen im Produktionsmaßstab
- Lt. EU GMP-Leitfaden Anhang 15: mind. Drei aufeinanderfolgende, unter Routinebedingungen hergestellte Chargen

Beispiel Validierung einer aseptischen Herstellungsweise wie z.B. Zytostatikaherstellung

- Simulation mit einem sterilen Nährmedium (für entsprechenden Prozess geeignet)
- Simulation der Herstellung unter den exakt gleichen Bedingungen, die auf für den eigentlichen Prozess gelten
 - ✓ Produktion unter SWB (A-Bereich)
 - ✓ Maximale Personenanzahl, auf die Raum qualifiziert ist
 - ✓ Verwendung derselben Materialien, Arbeitskleidung, Handschuhe, ...
 - ✓ Statt Zytostatika und NaCl-Beutel z.B. Leerbeutel, entspr. Nährmedium
- Herstellung entsprechender Menge an „Dummys“ nach festgelegtem Schema, Simulation verschiedener Herstellungsschritte

Beispiel Validierung einer aseptischen Herstellungsweise wie z.B. Zytostatikaherstellung

- Achtung: Nährmedien dürfen nur bis zu einem gewissen Anteil verdünnt werden → falsch negative Ergebnisse möglich
- Sedimentationsplatten und Abklatsche nach festgelegtem Plan
- Bebrütung nach festgelegtem Plan
- Nach erfolgreicher Bebrütung (= keine Trübung) besteht Möglichkeit, Proben in externen Laboren mit Testkeimen beimpfen zu lassen
- GMP-konforme Dokumentation! (Prozessvalidierungsprotokoll)

→ Überschneidung teilweise mit Prozessqualifizierung einer SWB

Zusammenfassung

- **Qualifizierung:** Räumlichkeiten, Ausrüstungsgegenstände, Systeme → Nachweis, dass diese gemäß ihren Anforderungen funktionieren
- Vor **Inbetriebnahme** muss eine Qualifizierung (URS, DQ, IQ, OQ, PQ) erfolgreich durchlaufen werden → Qualifizierungsmaßnahmen angepasst an jeweiliges Gerät
- **Requalifizierung** in regelmäßigen Abständen notwendig (siehe Annex 1) → Räumlichkeiten, RLT-Anlage, Überwachungssystem, Werkbänke, Kühlschränke und alle weiteren Geräte!
- **Risikobeurteilung und -analyse:** Einschätzen des Risikos des geplanten Prozesses → Risikoanalyse dient als Basis für eingeleitete Schritte
- **Change-Control-Antrag:** Beurteilung der Auswirkung einer Änderung auf den laufenden Betrieb und Formulierung der zu ergreifenden Maßnahmen + Kontrolle der erfolgreichen Umsetzung
- **Validierung von Prozessen:** Zeigt, dass Prozess entsprechend funktioniert und die gewünschten Ergebnisse liefert

→ **Oberste Priorität haben immer Personen- und Produktschutz!**

Quellen

- Anhang 1 zum EU-Leitfaden der guten Herstellungspraxis: Herstellung steriler Arzneimittel (Stand 03/2008)
- Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, European Commission (Stand 08/2022)
- Anhang 15 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis: Qualifizierung und Validierung (Stand 04/2019)
- Apothekenbetriebsordnung §35 Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung (Stand 03/2021)
- AMWHV §5 (Stand 11/2006)
- Projektarbeit „Austausch und GMP-konforme Qualifizierung und Inbetriebnahme von Zytostatikawerkbänken in einem bestehenden Reinraum“ im Rahmen der Weiterbildung zum Fachapotheker für Klinische Pharmazie von Christine Bamberger, 05.09.2021
- Berner Online-Seminar: Gesetzliche Anforderungen Für die Wartung von Laboren, https://www.berner-safety.de/online_seminar_gesetzliche_anforderungen_fuer_die_wartung_von_laboren_de_1226.html, aufgerufen am 02.02.2022
- Barth, Zytostatikaherstellung in der Apotheke, 4. Akt. – Lfg. 2011; II-4 Arbeits- und Umweltschutzmaßnahmen - Sachgerechter Umgang mit CMR-Arzneimitteln
- Fritsch, F Management von Reinräumen Zusammenhänge und Verantwortlichkeiten, Onkologische Pharmazie, 19. Jahrgang Nr. 1/2017, S. 42 – 46
- Nedvidek, W., Grundlagen des Qualitätsrisikomanagements, 03.04.2012: <https://www.gmp-verlag.de/content/de/gmp-news-uebersicht/gmp-newsletter/gmp-logfile-leitartikel/d/1166/gmp-logfile-13-2012-qualitaetsrisikomanagement>, aufgerufen am 03.02.2022

Fragen???

Dr. Maximilian Schmidt
Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen
Aseptisches Zubereitungszentrum
schmidt.maximilian@uk-erlangen.de