

Keine halben Sachen

In der Prozessvalidierung bahnt sich ein Systemübergang an

Wer in der pharmazeutischen Industrie Herstellungsprozesse validiert, der beweist etwas. Das sagt zumindest die im europäischen Rechtsraum gültige Definition dieses Fachbegriffs: „Validierung ist die Beweisführung [...], dass Verfahren, Prozesse, [...] tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen“ (vgl. Glossar zum EU-GMP-Leitfaden, EudraLex Vol. 4). Hinter dieser Formulierung steht eine weltweit harmonisierte, verbindliche Anforderung an das Qualitätssicherungssystem pharmazeutischer Hersteller, die in diesem Industriezweig mit ausschlaggebend für den Markteintritt eines Produkts ist.

Wie dieser Beweis im Detail zu erbringen ist, darüber disputieren Pharmazeuten und Regulatoren seit Einführung der entsprechenden Regelwerke. Und das nicht nur auf dem europäischen Kontinent. In Nordamerika, wo den Behörden bei der Regulierung der Qualitätsansprüche an pharmazeutische Produkte eine Vorreiterrolle zukommt, wurde die Vorgehensweise in der oben genannten Beweisführung erst kürzlich neu definiert. Die amerikanische Aufsichtsbehörde, die US Food and Drug Administration (FDA), legte die seit 1987 geltende Richtlinie zur Prozessvalidierung, den „US FDA Process Validation Guide“, neu auf (vgl. „Guidance for Industry-Process Validation: General Principles and Practices“; FDA Januar 2011). Und dabei machte sie keine „halben Sachen“.

Entwicklung von Prozessverständnis

Von jeher wurde den Herstellern von Hilfsstoffen, Wirkstoffen und Arzneimitteln seitens der Aufsicht führenden Behörden das Gewinnen von tief gehendem Prozessverständnis angetragen. Die bis 2011 geltenden Anforderungen waren formalistisch genug, um mit viel Fleiß, aber im Zweifelsfall auch ohne tief gehende Kenntnis einzelner Prozesszusammenhänge, einen erfolgreichen Abschluss der Prozessvalidierung zu ermöglichen. Dies wurde mit den neu gefassten Inhalten der besagten Richtlinie, die am 24.01.2011 publiziert wurde, ad acta gelegt.

Die Entwicklung von Prozessverständnis ist der Mittelpunkt des Papiers und damit auch das zentrale Anliegen der Behörde. Die Prozessvalidierung wird nicht mehr auf den initial zu erbringenden Nachweis der Reproduzierbarkeit des Verfahrens bzw. der Zwischen- und Endproduktspezifikationen reduziert. Vielmehr werden die Entwicklung von detailliertem Wissen zum pharmazeutischen Herstellungsprozess

und die Einführung von Kontrollstrategien zur Prozesssteuerung proklamiert. Eine Anforderung, die, soweit bestehende branchenübliche Standards in geeigneter Weise gelebt werden, die Aufwände zur Prozessvalidierung nicht mehr, sondern anders strukturieren, im günstigen Fall langfristig sogar reduzieren kann.

Minimierung von Risiken

Zielgerichtet fordert dieser Ansatz die Minimierung von Risiken, die mit der Herstellung von Pharmazeutika grundsätzlich verbunden sind, und erreicht damit die qualitative Seite ebenso wie die ökonomische. Denn je hochwertiger und umfassender der „Beweis“ für die Fähigkeit angetreten wird, die Produktqualität zu reproduzieren, desto niedriger sind im Nachgang die Wahrscheinlichkeiten dafür, dass das Produkt am Ende der Wertschöpfungskette nicht in den Markt eingeführt werden kann.

Wie so oft in der Historie folgen die Europäer den Amerikanern in Bezug auf die Arzneimittelherstellung in ihren Regelungsabsichten nach. So steht derzeit ein Richtlini-entwurf zur Diskussion und Verabschiedung, der die Ansprüche an die Prozessvalidierung auch im europäischen Rechtsraum nivellieren soll (vgl. „Guideline on process validation – Draft“; EMA, März 2012). Herausgeber ist die die europäische Arzneimittelbehörde (EMA, European Medicines Agency), mit zentralisierter Zuständigkeit für die Bewertung und Überwachung von Arzneimitteln. Traditionell bedingt ist diese Empfehlung mehr aus der Sichtweise einer Zulassungsbehörde geschrieben und fokussiert nur indirekt auf eine laufende pharmazeutische Herstellung.

Lebenszyklusbetrachtung

Liest man diesen Entwurf, so findet man auch hier die Abkehr vom bis-



dato gepflegten Ansatz der Prozessvalidierung hin zu einer Vorgehensweise, die den kompletten Lebenszyklus eines Arzneimittels betrachtet. Anders und industriefreundlicher als das amerikanische Vorbild, bricht die Richtlinie allerdings nicht mit der klassischen Variante der Prozessvalidierung. Sie stellt die neue Strategie der kontinuierlichen Prozessüberwachung als „continued process verification“ bewusst neben das traditionelle Modell. Und sie beschreibt mit dem „hybrid approach“ sogar den Wechsel der Vorgehensweisen innerhalb ein und desselben Prozesses, soweit eine klare Zuordnung zu definierten Prozessabschnitten getroffen wird. Dies eröffnet die Möglichkeit, auch bei bereits validierten, laufenden Verfahren schrittweise auf neue, am Stand der Wissenschaft und Technik orientierte Prozessregel- und Kontrollmaßnahmen umzustellen.

Pharmazeutische Qualitätssicherungssysteme sind berüchtigt für ihre Dokumentationsdichte. Das zentrale Planungsdokument für die Prozessvalidierung ist der obligatorisch erforderliche Validierungsmasterplan, kurz VMP. In diesem Dokument findet die Beschreibung der Kontrollstrategie mit der Zuordnung zu den einzelnen Prozessschritten und der Planung der sich daraus ableitenden regelmäßigen Prüfungen und Auswertungen ihren geeigneten Stammplatz.

Umsetzung der Prozessvalidierung

Da es sich bislang bei dem vorgelegten EMA-Dokument „nur“ um eine Entwurfsversion handelt, bleibt abzuwarten, wel-

che Möglichkeiten und konkreten Inhalte die finalisierte Richtlinie enthalten wird. Dass aber eine an die heutigen Möglichkeiten angepasste Anforderung an die Umsetzung der Prozessvalidierung festgeschrieben wird, steht außer Frage. Allein die amerikanischen Vorgaben legen den Pharmazeutischen Herstellern nahe, sich dem Wechsel der Systeme zu stellen und für neu einzuführende Herstellungsprozesse entsprechend zu planen.

Zur Etablierung der „continued process verification“ müssen kritische Parameter, Prozessschritte und Qualitätsattribute identifiziert und mit einer geeigneten Prozesskontrollstrategie belegt werden. Dies erfolgt risikobasiert auf der Grundlage von Entwicklungsdaten und einem daraus abgeleiteten Prozessverständnis und sollte bereits im Labor- bzw. im Pilotmaßstab berücksichtigt werden. Hierfür bietet sich eine Iteration von Risikoanalysen an, verbunden mit einer Auswahl von Kontrollstrategien, basierend auf PAT (vgl. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century – a risk based approach; Final Report; FDA September 2004).

Etwas komplexer gestaltet sich die

Herleitung solcher kritischer Größen bei bestehenden Prozessen bei dem Quereinstieg über den Hybridansatz. Die Datenbasis ist hier gegebenenfalls nicht gut etabliert, zumeist aber doch „in extenso“ vorhanden. Viele Hersteller besitzen große Datenmengen, die erfasst, aber bisher nicht im Sinne einer „continued process verification“ ausgewertet wurden. Als Beispiele seien hier Trendanalysen, statistische Auswertungen von Inprozesskontrollen, Online- oder Inlinemessungen von Prozessparametern und Ausbeute sowie Freigabeanalytik genannt.

Variabilität der Prozessführung

Auch die ohnehin obligatorisch erforderlichen produktbezogenen Qualitätsreviews (PQR und APR) sind Datensammelbecken, über die jeder Hersteller verfügt und die hervorragend genutzt werden können. Gelingt hier die seriös begründete und ebenfalls risikobasierte Auswahl einzelner aussagekräftiger Kontrollpunkte, ist dies der Grundstein für die Entwicklung und Etablierung einer effizienten Prozessüberwachung. Diese sollte ausreichend sein, um die Ansprüche der unterschiedlichsten Regulatoren abzudecken.

Die Perspektiven, die sich aus einem umfangreichen und detaillier-

ten Prozessverständnis ergeben, dürften mittelfristig zum Tragen kommen. So lässt die proklamierte „continued process verification“ eine definierte Variabilität der Prozessführung zu, die bislang an der Definition starrer Grenzen und punktueller Sollwerte scheitert. Der langfristige Aufwand, Prozesse immer wieder auf ihre Eignung zu prüfen, also formal zu revalidieren, lässt sich somit in eine Sammlung und Auswertung kontinuierlich anfallender Daten umwandeln. Ein geeignet strukturierter Eingang dieser Daten in die Validierungsdokumentation ist der Schlüssel für einen ökonomischen Umgang mit den aktuell aufgetragenen neuen Anforderungen an die Prozessvalidierung.

Autoren: Tim Ohlrich, Normen Schüpferling, Dr. Hans-Georg Eckert, Gempex

Kontakt:

Tim Ohlrich, Normen Schüpferling, Dr. Hans-Georg Eckert
Gempex GmbH, Mannheim
Tel.: +49 621 81 91 19 0
www.gempex.com

chemanager-online.com/tags/prozessvalidierung



ATEX-zertifizierter Transmitter

Der Zwei-Leiter-Transmitter M400 von Mettler Toledo ist ein Einkanal-Multiparameter-Transmitter für die Messung von pH/Redox, Sauerstoff oder Leitfähigkeit. Die ATEX-Zulassung für die Zonen 1 und 2 macht ihn für den Ex-Bereich in vielen chemischen und pharmazeutischen Applikationen einsetzbar. Das robuste Aluminium-Druckgussgehäuse trotz der oftmals rauen Bedingungen der Flüssigkeits- und Gasanalytik in chemischen und pharmazeutischen Applikationen.

Optimal ergänzt wird der Transmitter durch das umfassende Programm von Sensoren für praktisch jede Anwendung in der Prozessanalytik. Dabei können sowohl analoge wie auch digitale Sensoren Verwendung finden. Zusätzliche Unterstützung digitaler Sensoren leistet der M400 durch Sensor-Diagnosefunktionen, die dem Anwender zur Verfügung stehen.

Durch die implementierte ISM-Technologie (Intelligent Sensor Management) wird der Anwender mit Informationen wie Sensorstatus oder Wartungsintervallen versorgt. Die Plug-and-Measure-Funktion ermöglicht den schnellen und einfachen Austausch vorka-

librierter Sensoren und erhöht dadurch die Sicherheit des Wartungspersonals, da die Aufenthaltsdauer in kritischen Bereichen vermindert wird.

Ein Messsystem unter Verwendung des M400 in Kombination mit der pH-Elektrode InPro4850i kann unter den drastischen Bedingungen der Chlor-Alkali-Elektrolyse über einen Zeitraum von mehreren Monaten auch ohne Justierung zuverlässige Messwerte liefern.

Mettler-Toledo GmbH
Tel.: +49 641 50 70
www.mt.com/m400-2wire



Geräteintegration und Diagnose

Der Nutzen, den Feldbussysteme im Life Cycle einer Prozessanlage mit sich bringen, ist weitgehend unbestritten. Sie bieten die Basis für ein umfassendes Condition Monitoring und vereinfachen damit Betrieb und Wartung. Auch die Planungsphase und der Loop Check werden gegenüber der 4–20-mA-Technologie entscheidend vereinfacht. Im Betrieb werden die Prozesswerte genau und zuverlässig übertragen, ergänzende Statusinformationen zu den Geräten erleichtern dem Anlagenfahrer die Bewertung von kritischen Messwerten. Bei der Geräteintegration zeichnet sich mit FDI jetzt ein einheitlicher zukünftiger Standard ab, womit ein letzter von den Anwenderverbänden monierter Punkt zu einer zufriedenstellenden Lösung zu kommen scheint.

PI (Profibus & Profinet International) stellt bei seiner dritten Konferenz am 6. und 7. März 2013 in Düsseldorf unter dem Leitthema „Integration und Diagnose“ den Anwendernutzen seiner Technologien Profibus, Profinet und IO-Link in den Vordergrund.

Entscheidend für die Nutzung von Feldbus-Technologien sind neben der Funktionalität und Performance vor allem die Integration und

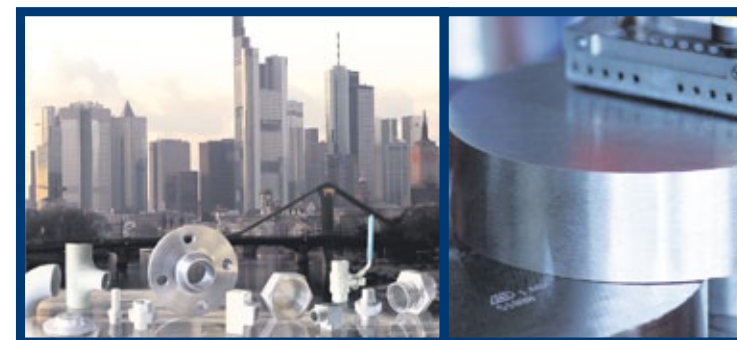
der zuverlässige Betrieb in Systemen und Produktionsanlagen. Aus Anwendersicht ergibt sich daher nicht mehr die Frage, welche Technologien eingesetzt werden sollen, sondern vielmehr die Anforderung, die Technologien und Lösungen über den gesamten Life Cycle zuverlässig betreiben und warten zu können. Das Programm der PI-Konferenz adressiert gleichermaßen die Anwendungsfelder der Fertigungs- wie auch der Prozessautomation. Betrachtet werden alle Facetten wie Netzwerk, Kommunikation, Geräte und Systeme vor dem Hintergrund des Life Cycles und der Total Cost of Ownership einer Produktionsanlage.

Abgerundet wird das Programm durch Anwenderberichte, eine Ausstellung zu ausgewählten PI-Technologien und eine Podiumsdiskussion zum Thema „Industrie 4.0 – Welche Rolle spielt die Industrielle Kommunikation im ‚Internet der Dinge‘?“. Durch die Wahl eines die Zukunft adressierenden Diskussthemas will PI den Dialog zwischen Anwendern und Herstellern fördern, der eine klare Richtung für die Fortentwicklung der Technologien von PI zum Ziel hat.

www.pi-konferenz.de

EDELSTAHLSERVICE
Frankfurt
stainless steel solutions

Ihr Edelstahl Rostfrei-
Komplettanbieter für die Chemie.



Wir lagern permanent:
Nahtlose und geschweißte Rohre, Fittings und Flansche, Flach- und Langprodukte sowie Hohlstahl

Wir bieten aus eigener Fertigung:
Drehteile, Schweiß-, Gewinde- und Sonderfittings

Code mit dem Handy einscannen und Lagerprogramm ansehen:

Oder besuchen Sie uns unter: www.damstahl.de



Edelstahlservice Frankfurt

Eine Niederlassung der Damstahl GmbH

Voltensestr. 6 · 60388 Frankfurt am Main

T: +49 6109 73 22 50 · F: +49 6109 3 46 73 · dsde@damstahl.com

Damstahl - a member of the NEUMO-Ehrenberg-Group