

Inhaltsverzeichnis

1	Anforderungen aus Behördensicht	9
1.1	Regulative Aspekte	9
1.1.1	Arzneimittelrechtliche Anforderungen	9
1.1.2	Verantwortlichkeiten	10
1.1.3	GMP-Anforderungen	11
1.1.4	Zulassungsrechtliche Aspekte	13
1.2	Grundsätze der Prozessvalidierung	17
1.2.1	Prozessverständnis	18
1.2.2	Art und Umfang der Prozessvalidierung	19
1.2.3	Nachvollziehbarkeit der Validierungsuntersuchungen	20
1.2.4	Herstellung unter Routinebedingungen	21
1.2.5	Bracketing (Gruppenbildung)	21
1.2.6	Challenge-Tests	22
1.2.7	Abweichungen	22
1.3	Validierungsarten	23
1.3.1	Prospektive Validierung (prospective validation)	23
1.3.2	Begleitende Validierung (concurrent validation)	24
1.3.3	Retrospektive Validierung (retrospective validation)	25
1.4	Revalidierung	26
1.5	Dokumentation der Prozessvalidierung	28
1.5.1	Validierungsrahmenplan	28
1.5.2	Validierungsplan und -bericht	28
1.5.3	Archivierung	30
1.6	Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	30
1.6.1	Rahmenbedingungen und Voraussetzungen	30
1.6.2	Grundlagen der statistischen Prozessregelung	31
1.6.3	Qualitätsregelkarten	34
1.6.4	Prozessfähigkeitsuntersuchungen	39
2	Validierung als Schlüsselement im QM-System	42
2.1	Welche Bedeutung hat die Validierung?	42
2.2	Was versteht man unter Validierung?	43
2.3	Wer muss eine Validierung durchführen?	44
2.4	Welche Fehler können bei der Validierung unterlaufen?	45
2.5	Was leistet die Validierung?	45
2.6	Aktuelle Trends in der Prozessvalidierung	46
2.7	Prozessvalidierung aus Sicht der FDA	47

3	Planung und generelle Vorgehensweise	50
3.1	Validierungsarten	50
3.1.1	Prospektive Validierung	50
3.1.2	Retrospektive Validierung	52
3.1.3	Begleitende Validierung (concurrent)	54
3.2	Voraussetzungen und Verantwortlichkeiten	56
3.2.1	Verantwortlichkeit und Aufgabenverteilung	57
3.2.2	Validierungsteam	59
3.2.3	Zeitpunkt der Validierung	61
3.2.4	Validierung nach Standardschema	62
3.2.5	Voraussetzungen für die Durchführung einer Validierung	62
3.2.6	Wie könnte man vorgehen, wenn noch nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind?	68
3.2.7	Fertigung zusätzlicher Entwicklungs- oder Technikumschagen im Vorfeld einer Validierung	69
3.3	Umfang der Prozessvalidierung	70
3.3.1	Wie wird der Umfang einer Validierung definiert?	70
3.3.2	Wann soll eine Risikoanalyse durchgeführt werden?	71
4	Validierungsdokumentation	74
4.1	Aufbau und Archivierung	74
4.1.1	Aufbau der Validierungsdokumentation	74
4.1.2	Chronologie der Dokumentenerstellung	74
4.1.3	Archivierung von Validierungsdokumenten	76
4.2	Validierungsmasterplan (Validierungsrahmenplan, VMP)	77
4.2.1	Validierungsmatrix	80
4.3	Validierungsplan	82
4.3.1	Festlegung der Validierungsschagen	82
4.3.2	Detaillierter Prozessablauf mit Inprozesskontrollen	84
4.3.3	Produktspezifikationen und Qualitätsmerkmale	84
4.3.4	Qualität der eingesetzten Rohstoffe	85
4.3.5	Eingesetzte Anlagen und Messgeräte	86
4.3.6	Risikoanalyse	86
4.3.7	Kritische Prozessschritte und Prozessparameter	86
4.3.8	Prüf- oder Testpläne	87
4.3.9	Akzeptanzkriterien	87
4.3.10	Musterzugplan	89
4.3.11	Methoden zur Versuchsauswertung	90
4.3.12	Referenzdokumente	91
4.3.13	Anlagenqualifizierung und Methodenvalidierung	91
4.3.14	Änderungen am Validierungsplan	91

4.3.15 Beteiligte Fachpersonen und Zeitplan	92
4.3.16 Genehmigung des Validierungsplans	92
4.4 Validierungsbericht	92
4.4.1 Vorgehensweise bei Problemen und Abweichungen	96
4.5 Beispieldokumente	97
4.5.1 Validierungsmasterplan	97
4.5.2 Validierungsmatrix (Anlage zum Validierungsmasterplan)	110
4.5.3 Validierungsplan	116
4.5.4 Ablaufdiagramm (Anlage zum Validierungsplan)	126
4.5.5 Risikoanalyse (Anlage zum Validierungsplan)	128
4.5.6 Prüfplan (Anlage zum Validierungsplan)	132
5 Die Prozessvalidierung im Produktlebenszyklus	135
5.1 Qualität durch Design (Quality by Design)	136
5.1.1 Prozessentwicklung	137
5.1.2 Design Space	138
5.1.3 Statistische Versuchsplanung (Design of Experiments)	142
5.1.4 Multivariate Datenanalyse	144
5.2 Prozessanalytische Technologien	145
5.2.1 Prozessanalytische Messungen	145
5.2.2 Interpretation der Daten	146
5.2.3 Anwendungsmöglichkeiten	148
5.2.4 Einführung von PAT	149
5.2.5 Vorteile der PAT-Implementierung	150
5.2.6 PAT in USA, Europa und Deutschland	150
5.3 Erhaltung des validierten Zustands	152
5.3.1 Anlassbezogene Revalidierung	154
5.3.2 Periodische Revalidierung	160
5.3.3 Datenreview anstelle praktischer Revalidierung	162
5.3.4 Fortlaufende Validierung und kontinuierliche Verifizierung	163
5.4 Prozessvalidierung als dreistufiges Lebenszyklus-Modell	165
5.4.1 Neue Begriffe in der FDA-Leitlinie zur Prozessvalidierung	167
5.4.2 Qualifizierung als Teil der Prozessvalidierung	168
5.4.3 Besondere Schwerpunkte der FDA-Leitlinie	169
5.4.4 Ziele und wesentliche Inhalte der drei Validierungsstufen	171
6 Informationsquellen	174
Stichwortverzeichnis	177
Die Autoren	181