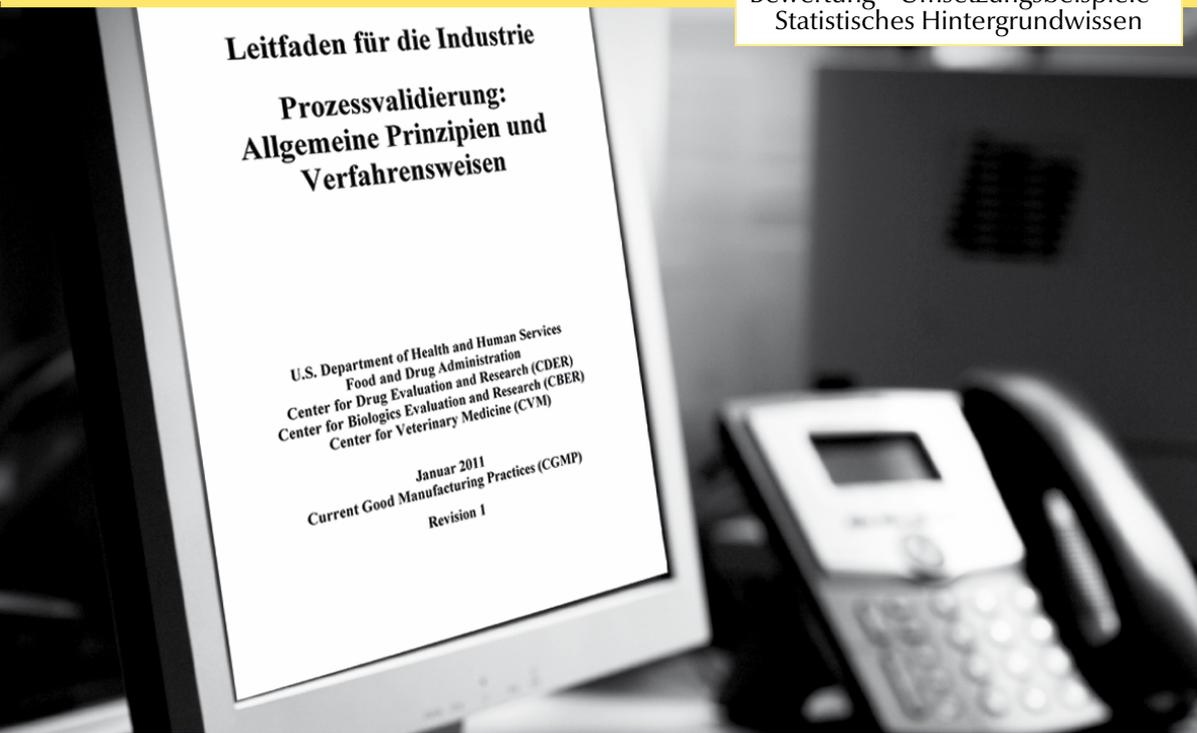




# Prozessvalidierung - Anforderungen des Annex 15 und der FDA

29. November - 1. Dezember 2017, Berlin

FDA und EU:  
Bewertung - Umsetzungsbeispiele -  
Statistisches Hintergrundwissen



## Die Referenten



**Dr. Michael Bodenteich**  
*Takeda Austria GmbH*



**Dr. Michael Braun**  
*Boehringer Ingelheim  
Pharma GmbH & Co. KG*



**Dipl.-Chem.  
Christoph Hilker**  
*Westfalen Gas Schweiz GmbH*



**Martin Loch**  
*Boehringer Ingelheim  
Microparts GmbH*



**Dr. Thomas Schneppe**  
*Bayer AG*

## Lerninhalte

- Überblick über den Inhalt der neuen FDA Process Validation Guidance und die EU-Anforderungen
- Gemeinsamkeiten/Unterschiede zwischen US- und EU-Validierungsanforderungen
- Die Entwicklung als Basis der Prozessvalidierung
- Process Qualification – das zentrale Element der Prozessvalidierung
- Continued Process Verification:  
Fallbeispiel Altprozess
- Statistische Prozesskontrolle (SPC) und Prozesskennzahlen (Cp-, CpK-Wert)
- Statistik als elementares Tool zur Bewertung der Prozessvalidierung
- Workshops zu Verteilungen und Hypothesentests, zu DoE und zu Prozessvalidierungsdaten
- Spezielle statistische Methoden für Batch-Prozesse und Kleinserien

## Zielsetzung

Mit der neuen Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices gibt die FDA eine neue Marschrichtung vor. Validierung wird als „Life Cycle Process“ gesehen, der aus 3 Stufen besteht:

- Process Design
- Process Qualification
- Continued Process Verification

Im Mittelpunkt stehen die Prozesskenntnis und das Prozessverständnis. Beide sollen, aus der Entwicklung kommend, in der Routinefertigung weiterhin bewertet werden. Die neue Guidance bildet quasi eine Brücke zwischen der ICH-Leitlinie Q8 („Pharmaceutical Development“) und der Routineproduktion. Der neue Validierungsansatz basiert auf der Einsicht, dass eine kleine Zahl von hergestellten Chargen nicht geeignet ist, die Validität eines Prozesses zu beweisen. Insgesamt ist eine Datenbasis zu schaffen, die eine zuverlässige Prozesskenntnis ermöglicht. Eine definierte Anzahl an Validierungsläufen, die die Validität eines Prozesses zeigen, ist nun nicht mehr genannt. Sehr viel Wert wird auf „scientific sound“ gelegt und hierzu ganz gezielt Statistik angesprochen. Viele Begriffe der neuen Guidance sind schon länger in der Six Sigma-Welt etabliert (z. B. DoE). Die bewertende Beobachtung der kommerziellen Phase – continued process verification wird als unverzichtbare Absicherung der Phase 1 und 2 angesehen.

Mit der neuen Initiative zur Revision des EU GMP-Leitfadens und der EMA Note for Guidance on Process Validation treten auch in Europa Prozesskenntnis und -verständnis vermehrt in den Fokus der Validierungsaktivitäten. Gleiches gilt für die Revision des Annex 15. Neu eingeführt wurde eine continuous process verification bzw. ongoing process verification und ein „enhanced approach“.

- Wie aber nun die neuen Forderungen umsetzen?
- Welche Unterschiede – welche Gemeinsamkeiten gibt es zwischen Europa und den USA?
- Wie zeige ich - aus der Entwicklung kommend - Prozesskenntnis und -verständnis?
- Was tritt an die Stelle der 3 Validierungschargen?
- Wann ist denn nun ein Prozess valide?
- Welche Parameter kann ich dafür heranziehen?
- Wie kann die nun geforderte „continued process verification/ongoing process verification“ aussehen?
- Neuer vs. traditioneller Prozessvalidierungs-Ansatz in der Annex 15-Revision
- Kann das neue Konzept auch auf Altpräparate angewendet werden?

Unter anderem diskutieren wir diese Fragen und stellen Umsetzungsmöglichkeiten vor.

## Hintergrund

Seit 1987 gibt die FDA Guideline on Process Validation die Richtung bzgl. Qualifizierung und Validierung in den USA für die Industrie vor. Im Rahmen der neuen FDA-Strategie Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century wurde allerdings schon lange angekündigt, dass diese Guideline deutlich überarbeitet werden soll. Ein neuer FDA Policy Guide hat 2004 schon die Richtung, in die es gehen wird, angedeutet. Im Januar 2011 wurde die neue Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices in der finalen Version veröffentlicht. Sie zeigt die aktuellen Erwartungen der FDA, das Thema Prozessvalidierung betreffend. Gerichtet ist die Guidance an die Human- und Veterinär-Arzneimittelhersteller und an Wirkstoffhersteller, sowohl chemischer als auch biologischer und biotechnologischer Wirkstoffe.

Mit Gültigwerden der Revision des Annex 15 im Oktober 2015 und der neuen EMA Guideline zur Prozessvalidierung 2014 zeigt die EU nun ebenfalls ihr „current thinking“, und das geht in die gleiche Richtung wie das der FDA. Auch die EU spricht nun von einem Prozessvalidierungs-Lebenszyklus, erkennt aber auch den traditionellen Prozessvalidierungsansatz an.

## Zielgruppe

Dieses Seminar richtet sich an leitende Mitarbeiter, z.B. aus den Abteilungen Entwicklung, Qualitätssicherung, Scale-up, Produktion etc. der pharmazeutischen Industrie, der Wirkstoffhersteller, auch biotechnologische Wirkstoffe betreffend, die sich über Umsetzungsmöglichkeiten der neuen FDA- und EU-Anforderungen zur Prozessvalidierung informieren möchten. Ebenfalls angesprochen sind Dienstleister im Bereich Validierung, die die neuen Vorgehensweisen verstehen möchten.

### Plenumsdiskussion

Nutzen Sie die Chance, Umsetzungsmöglichkeiten der neuen Anforderungen mit den Referenten zu diskutieren.

## Workshops:

### Statistik-Übungen

Im Rahmen der Statistik-Vorträge sind kleine Workshops zum Mitrechnen eingeplant, um den Praxisbezug sicher zu stellen.

### DoE-Workshop

Nach einer kurzen theoretischen Einführung erstellen die Teilnehmer eigenständig einen DoE-Plan und führen die Versuche entsprechend durch. Im Feedback werden die Ergebnisse – auch hinsichtlich des Kostenaspektes – diskutiert.



## Programm

### Tag 1: Zielsetzung und Vorgehensweisen der Prozessvalidierung nach den neuen Konzepten von FDA und EMA

#### Überblick über den Inhalt der neuen Guidances zur Prozessvalidierung in den USA und Europa

- Validierungshistorie in den USA
  - Die FDA Prozessvalidierungs-Guideline von 1987
  - Der Compliance Policy Guide 7132c.08
- Überblick über die FDA Process Validation Guidance (Januar 2011)
- Überblick über die neuen Anforderungen in der EU
  - EMA Q&A-Paper
  - Revision Kapitel 1 EU-GMP-Leitfaden
  - Revision EMA-Prozessvalidierungs-Guidance
- Gemeinsamkeiten/Unterschiede der US und europäischen Regelwerke
- Anwendungsbereiche
- Knowledge Management
- Ausblick

#### Development und Process Design (Stufe 1) als Basis für die Process Qualification

- Anforderungen der ICH Q 8 (Pharmaceutical Development)
- Prozessverständnis als Basis des neuen Validierungsansatzes
- CPP, CQA und Kontrollstrategie
- Rolle der Risikoanalyse (z. B. FMEA)
- Anwendung von DoE in der frühen Entwicklung

#### Process Qualification (Stufe 2)– Bestätigung des Prozessverständnisses

- Verifizierung als Basis für die PQ
- Der Process Performance Qualification Approach
- Anforderungen an PPQ-Protokoll und -Bericht

#### „Continued Process Verification“ (Stufe 3) am Beispiel Altprozess

- SOP-Outline
- Fallbeispiel Six Sigma Black Belt Projekt Blisterung
- Altprozesse: Die Herausforderungen - und wie man damit umgeht

## Gratis Add-on!

Alle Teilnehmer erhalten die deutsche Übersetzung der neuen FDA „Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices.“

### Tag 2: Schwerpunkt Statistik

#### Grundlagen der statistischen Methoden der Prozessvalidierung

- SPC
  - Verteilungen und Verteilungsparameter
- Hypothese- und Signifikanz-Tests
  - F-Test
  - T-Test
- Einsatz von statistischer Software

#### SPC und Prozessfähigkeit

- Leistungsfähigkeit von SPC
- Trends
- Cp-, Cpk-Wert

#### Statistische Verteilungen

- Verteilungsmodell(e)
- Stichproben Parameter zur Abschätzung des Verteilungsmodells und der Verteilungseigenschaften

#### Hypothesentests

- F-Tests
- T-Tests

#### Spezielle statistische Methoden für Batch-Prozesse und Kleinserien

- Moving-Range-Chart
- Hypothesentest auf Einhaltung eines Grenzwertes
- Annahmekarten
- MIL STD 414

### Tag 3: Versuchsplanung (DoE) für Entwicklung, Optimierung und „Trouble Shooting“

#### DoE

- Einführung in die statistische Versuchsplanung
- Versuchsplanung
- Praxisbeispiel und Mini-Workshop: Anwendung in einem Herstellungsprozess

#### Hilfsmittel

Bitte bringen Sie einen Taschenrechner mit wissenschaftlichen Funktionen (z. B. Potenz- und Wurzelfunktion etc.) mit.

## Referenten



### **Dr. Michael Bodenteich, Takeda Austria GmbH, Linz**

Herr Dr. Bodenteich arbeitete nach seinem Studium der Technischen Chemie in Graz für mehrere Jahre als Fogarty Fellow am National Institute of Health, Bethesda, MD, USA. Von 1992 bis 1997 war er in mehreren Funktionen für Nycomed in Norwegen und in Österreich tätig und wechselte dann zu Chemineering, wo er bis 2010 als Geschäftsführer der Österreichischen Beratungseinheit und als Senior Managing Consultant tätig war. Seit 2010 ist er als Abteilungsleiter Prozesse und Systeme wieder bei Nycomed Austria (heute Takeda Austria) tätig.



### **Dr. Michael Braun, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach**

Der Apotheker Dr. Michael Braun ist derzeit Leiter der Spätphasenproduktentwicklung bei Boehringer Ingelheim in Biberach. In dieser Tätigkeit ist er u. a. verantwortlich für die Prozessentwicklung und das Scale-up von Solida, Liquida, Parenteralia sowie inhalativen Darreichungsformen, einschließlich des technischen Transfers zum ErsthHersteller. Aus seinen vorhergehenden Tätigkeiten (Leiter pharmazeutische Entwicklung bei Rentschler Pharma, R&D Projektleiter und Leiter Verfahrensentwicklung Solida bei BI) verfügt Herr Braun auch über umfassende Kenntnisse in den Bereichen Formulierungsentwicklung, nicht-klinischer Entwicklung und F&E Projektmanagement



### **Dipl.-Chem. Christoph Hilker, Westfalen Gas Schweiz GmbH**

Herr Hilker ist Chemiker, der nach der Entwicklung von Chemosensoren zur Prozessregelung für die Fa. Endress+Hauser seit 2002 in verschiedenen pharmazeutischen Betrieben für die Qualitätskontrolle und die Qualitätssicherung von Prozessen zur Herstellung von Arzneimitteln fester, halbfester, und flüssiger Formen, sowie steriler und gasförmiger Produkte verantwortlich war. Seit 2015 ist er als stellvertretende fachtechnisch verantwortliche Person (sachkundige Person in der Schweiz) und Produktmanager für medizinische und pharmazeutische Gase bei der Westfalen Gas Schweiz GmbH tätig.



### **Martin Loch, Boehringer Ingelheim microParts GmbH, Dortmund**

Herr Loch hat Maschinenbau mit Schwerpunkt Feinwerktechnik an der FH Gießen-Friedberg studiert und war danach in mehreren leitenden Funktionen in der Industrie tätig. 1999 trat er als Validierungsingenieur in die Boehringer Ingelheim microParts GmbH ein und leitete diverse Prozess- und Computer-Validierungsprojekte. Ab 2005 war er Leiter System Quality Assurance bei der Boehringer Ingelheim microParts GmbH. Im Sommer 2012 übernahm er die Position eines Leiters Business Process Excellence und ist in dieser Funktion für die Steuerung und Koordination von Verbesserungsinitiativen wie LEAN, KVP, Six Sigma für Produktionsbereiche der Inhalator-Produktion (RESPIMAT) an den Standorten Dortmund und Ingelheim zuständig.



### **Dr. Thomas Schneppe, Bayer AG, Berlin**

Der Pharmazeut Dr. Thomas Schneppe arbeitete nach seinem Studium für Klöckner Pentapack, die Asche AG und Schering AG. Derzeit ist er tätig in der Corporate Function Process & Knowledge Mgmt. der Bayer AG.

## Termin

Mittwoch, 29. November 2017, 10.00 bis ca. 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 9.30 bis 10.00 Uhr)  
Donnerstag, 30. November 2017, 8.30 bis ca. 17.45 Uhr  
Freitag, 01. Dezember 2017, 8.30 bis ca. 13.00 Uhr

## Veranstaltungsort

Steigenberger Kanzleramt Berlin  
Ella-Trebe-Str. 5  
10557 Berlin  
Telefon +49 (0)30 740 743-0  
E-Mail [kanzleramt-berlin@steigenberger.com](mailto:kanzleramt-berlin@steigenberger.com)

## Teilnehmergebühr

€ 1.690,- zzgl. MwSt. schließt zwei Mittagessen sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

## Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com). Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen des Teilnehmers an. Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT HEIDELBERG möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück im Steigenberger Kanzleramt Berlin € 129,-

## Hilfsmittel

Bitte bringen einen Taschenrechner mit wissenschaftlichen Funktionen (z.B. Potenz- und Wurzelfunktion etc.) mit.

## Organisation

CONCEPT HEIDELBERG  
P.O. Box 10 17 64  
D-69007 Heidelberg  
Telefon +49 (0) 62 21/84 44-0  
Telefax +49 (0) 62 21/84 44 34  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

## Haben Sie noch Fragen?

### Fragen bezüglich Inhalt:

Herr Sven Pommeranz (Fachbereichsleiter),  
Tel. +49 (0)6221/84 44 47,  
[pommeranz@concept-heidelberg.de](mailto:pommeranz@concept-heidelberg.de)

### Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Frau Susanne Ludwig (Organisationsleitung),  
Tel. +49 (0)6221/84 44 44,  
[ludwig@concept-heidelberg.de](mailto:ludwig@concept-heidelberg.de)



## Anerkannte GMP-Zertifizierung – Der GMP-Lehrgang „Der Validierungsbeauftragte“

### Programm und Zertifikat

Durch Teilnahme an drei frei wählbaren Seminaren oder alternativ am 3-Tage-Intensivseminar „Der Validierungsbeauftragte“ können Sie sich zum Validierungsbeauftragten fortbilden. Referenten sind dabei erfahrene Praktiker aus der pharmazeutischen Industrie, dem Wirkstoffbereich und der Behörde. Nach Ihrer Teilnahme an drei Seminaren erhalten Sie das Zertifikat „Der Validierungsbeauftragte“.

Herr Dipl.-Biologe Sven Pommeranz steht Ihnen für weitere Auskünfte gerne zur Verfügung:  
Telefon 06221 / 84 44 0, Fax 06221 / 84 44 34,  
E-Mail: [pommeranz@concept-heidelberg.de](mailto:pommeranz@concept-heidelberg.de)

## GMP-/GDP-Inhouse Training

CONCEPT HEIDELBERG bietet Ihnen 57 Basis- und Spezial-Trainings von 19 Referenten zu den Themen:

- Pharmaproduktion
- Wirkstoffproduktion
- Good Distribution Practice (GDP)
- Pharmatechnik
- Validierung
- Computervalidierung
- Qualitätssicherung
- Qualitätskontrolle
- Bereichsübergreifende Trainings
- Medizinprodukte
- Sonstige Themen

Sie finden weitere Informationen sowie alle aktuellen Inhouse-Trainings mit Zeitplan im Internet: [www.gmp-navigator.com/inhouse](http://www.gmp-navigator.com/inhouse)

Sie wollen ein auf Ihre Bedürfnisse zugeschnittenes Training? Kein Problem, gerne stellen wir Ihnen individuelle Schulungen zusammen. Bitte kontaktieren Sie uns unter [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)

