

Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 94 (2003)

Heft: 1

Artikel: Risikobewertung im Pharmabereich : Anwendung und Unterschiede von FMEA und HACCP

Autor: Akkila, Mohieb

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-981980>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 16.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Risikobewertung im Pharmabereich: Anwendung und Unterschiede von FMEA und HACCP*

Mohieb Akkila, LSMW GmbH, Allschwil

Einleitung

Die Qualität von Pharmazeutika spielt im Pharmabereich eine entscheidende Rolle. Um die Produktqualität aufrechtzuerhalten, ist es unabdingbar, Ursachen d.h. Risiken zu minimieren. Als Werkzeug zur Bewertung von Risiken im Pharmabereich dient die Erstellung von Risikoanalysen. In der Risikoanalyse betrachtet man im Vorfeld alle möglichen Risiken (Faktoren), die einen negativen Einfluss auf den Prozess und somit auf die Produktqualität haben können.

Grundsätzliches Vorgehen bei allen Arten von Risikoanalysen

Bearbeitung im Team

Die meisten Prozesse und Vorgänge sind zu komplex, als dass sie von einer einzelnen Person vollständig erfasst werden könnten. Deshalb wird die Bearbeitung im Team unter Leitung eines Moderators empfohlen.

Gemeinsames Vorgehen und Richtlinien festlegen

Alle Teammitglieder wenden dasselbe Set von Bewertungsmaßstäben an. Dadurch sollte eine gemeinsame Sprache und Redezeit festgelegt werden.

Vorgehensweise

Es ist darauf zu achten, eine einheitliche Vorgehensweise festzulegen, um den Zeitaufwand für Risikoanalyse-Gespräche zu minimieren.

*Vortrag gehalten an der 35. Arbeitstagung der Schweiz. Gesellschaft für Lebensmittelhygiene, Zürich, 16. Oktober 2002

Ziele von GMP-Risikoanalysen

Qualitätssteigerung

Die Qualität von pharmazeutischen Produkten hat eine sehr hohe Priorität. Die GMP-Risikoanalyse dient als wichtigste Methode zur Qualitätssteigerung der Produkte.

Effizienzsteigerung

Durch Identifizierung von Schwachstellen und rechtzeitiges Einschreiten in den Produktionsprozess, ist es möglich, eine Effizienzsteigerung zu erreichen.

Kostensenkung

Da unter Berücksichtigung kritischer Aspekte, die in der Risikoanalyse betrachtet werden, der Qualifizierungsumfang definiert wird, können schon im Vorfeld erhebliche Kosten eingespart werden.

Letztendlich dient die GMP-Risikoanalyse der Minimierung von Risiken hoher Folgekosten durch fehlerhafte Produkte und damit zu einer weiteren Einsparung hoher Kosten.

Häufig angewendete Risikoanalysen

Häufig angewendete Risikoanalysen sind die FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), die HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point), die Failure Tree Analysis und die Kepner-Tregoe-Analyse.

Failure Mode and Effect Analysis

(Fehler-Möglichkeiten- und Einflussanalyse)

Ursprung

Die Risikoanalyse ist seit den 50er Jahren als FMECA (Failure Mode Effect and Criticality Analysis) bekannt. Die FMEA wurde von der NASA in Zusammenarbeit mit der Flugzeugindustrie Ende der 60er Jahre für das Apollo Projekt entwickelt.

Aufgabe der FMEA

Die FMEA ist ein Werkzeug, um systematisch und dokumentiert kritische Funktionen und Prozessparameter sowie Mängel in der Prozessumsetzung (Produktion) zu identifizieren und mittels einer objektiven Bewertung geeignete Massnahmen (Qualifizierungs-, Kalibrierungs-, Instandhaltungsaktivitäten usw.) zu definieren.

Die FMEA dient als QM-Werkzeug zur systematischen Identifizierung potentieller Fehler, zur Betrachtung, welche Auswirkungen durch spezifische Ursachen auftreten können. Desweiteren ermöglicht die FMEA eine objektive Beurteilung

der Einflussfaktoren, wie die Auftretenswahrscheinlichkeit und die Entdeckungswahrscheinlichkeit von Ereignissen, sowie deren Bedeutung auf den Prozess bzw. auf die Produktqualität. Die FMEA ist die Voraussetzung zur dokumentierten Festlegung der Massnahmen bezüglich des Lebenszyklus von Anlagen, Geräten und Verfahren. Diese Elemente sind wesentlicher Bestandteil der GMP-Forderung.

Spezifische Aufgaben der FMEA

Die FMEA ist ein wertvolles Werkzeug für die Beantwortung der entscheidenden Fragen, wer, was, wann und wie qualifiziert, kalibriert und validiert werden muss. Die FMEA kann zu jedem Zeitpunkt eines Projekts oder in der laufenden Produktion eingesetzt, und somit vorbeugend (System-FMEA), bestätigend (Konstruktions-FMEA) und problemlösend (Prozess-FMEA) angewandt werden.

Problematik in der Pharmaproduktion

Unter Berücksichtigung steigender GMP-Anforderungen als Qualitätssicherungssystem findet die GMP-Risikoanalyse Anwendung in folgenden Bereichen: Qualifizierung von Anlagen und Geräten, Kalibrierung von Messeinrichtungen (MSR-Einrichtungen) und Validierung von Verfahren und Methoden. Durch die steigenden GMP-Anforderungen ergeben sich zunehmende Unsicherheiten bezüglich was, wann und wie qualifiziert, kalibriert und gewartet werden muss.

Projektphasen/-Kosten der Fehlerbehebung

In der Design- und Konstruktionsphase ergeben sich Entwurfs- bzw. Konstruktionsänderungen, die noch relativ geringe Kosten verursachen. Befindet man sich bereits in der Qualifizierungsphase so verursachen Re-Design und Neukonstruktion einen Verzug in der Produktion. In der Produktionsphase können hohe Kosten durch Verzug in der Produktion, durch Wartung und Instandhaltung, Imageverlust und Verlust von Marktanteilen entstehen.

Der Anstieg der Fehlerbehebungskosten lässt sich durch den Verlauf einer e-Funktion mit zunehmendem Projektfortschritt beschreiben.

Daraus leitet sich folgende Faustregel ab: Je früher die Risikoabsicherung stattfindet, desto grösser ist der positive Einfluss auf ein Projekt respektive eine Produktion.

FMEA Risikopotential

Ein Risiko ist die Gefahr des plötzlichen und unvorhergesehenen Auftretens eines Fehlers mit gravierenden Folgen.

Das Risikopotential lässt sich beschreiben durch die Faktoren Auftretenswahrscheinlichkeit (A) eines potentiellen Fehlers, durch die Bedeutung (B) der Fehlerfolgen und durch die Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) des Fehlers. Das Gesamtrisiko lässt sich somit durch die Risikoprioritätszahl (RPZ) als Produkt von A, B und E beschreiben.

Untergliederung der FMEA in vier wesentliche Schritte

- Identifizieren von potentiellen Fehlern mit ihren Ursachen und Wirkungen.
- Bewerten des Risikopotentials mit seinen drei Faktoren A, B, E (siehe Tabelle 1) und Berechnung des Gesamtrisikos (RPZ).
- Folgebewertung/Beurteilen des verbleibenden Risikopotentials.

Es empfiehlt sich die Verwendung von Blockschemata, um die Verfahrensschritte (Unit Operations) und Einflussgrößen klar darzustellen. Um den Erfolg der FMEA zu gewährleisten ist es erforderlich, die Reihenfolge Identifizierung, Bewertung und Definition von angemessenen Massnahmen einzuhalten.

Tabelle 1
Definition von Bewertungskriterien für jeden der drei Faktoren (A, B, E)

Bewertungspunkte	A Auftrittswahrscheinlichkeit	B Bedeutung für das System	E Wahrscheinlichkeit der Entdeckung
1	<i>Sehr gering</i> Unwahrscheinliches Auftreten	<i>Sehr gering</i> Geringe Bedeutung, Auswirkungen nur von Experten erkennbar	<i>Sehr hoch</i> Aufgetretene Fehlerursache wird sicher entdeckt
2	<i>Gering</i> Auftreten gering, Vorgang, Prozess ist genau	<i>Gering</i> Geringe Funktionseinschränkung bzw. Bedeutung	<i>Hoch</i> Entdecken der Fehlerursache ist sehr wahrscheinlich, relativ sichere Prüfung
3	<i>Mässig</i> Gelegentliches Auftreten. Vorgang oder Prozess sind weniger genau	<i>Mässig</i> Einschränkung bei wichtigen Teilen, Einheiten	<i>Mässig</i> Entdecken der Fehlerursache ist wahrscheinlich, relativ sichere Prüfung
4	<i>Hoch</i> Wiederholtes Auftreten, ungenauer Prozess	<i>Hoch</i> Starke Einschränkung bei wichtigen Teilen, Einheiten	<i>Gering</i> Entdecken der Fehlerursache ist weniger wahrscheinlich, unsichere Prüfung
5	<i>Sehr hoch</i> Sehr häufiges Auftreten	<i>Sehr hoch</i> Sehr starke Einschränkung bei wichtigen Teilen, Nichterfüllung von regulatorischen oder gesetzlichen Vorschriften	<i>Sehr gering</i> Entdecken der Fehlerursache ist unwahrscheinlich, Fehlerursache schwer überprüfbar

FMEA-Team

Ein FMEA-Team setzt sich aus Experten zusammen, die die Vollmacht zu definitiven Entscheidungen (Ja oder Nein) besitzen. Die zentrale Person des Teams ist

der Moderator mit seinem Querschnittswissen, der den Input der verschiedenen Experten als Grundlage für die Entscheidungen erhält. Die Experten setzen sich zusammen aus der Monitoring Gruppe (Mikrobiologie, Analytik), dem Betreiber (Produktion, Site Eng.) der Planung (Engineering, Architektur) und der Compliance (Validierung, QA, QC).

Die Risiko-Prioritäts-Zahl (Risk Priority Number) «RPN»

Um das Gesamtrisiko eines Teilschrittes einschätzen zu können, werden die gewonnenen Werte für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens (A), für die Bedeutung (B), und für die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung (E) miteinander multipliziert (siehe Tabelle 2).

$$RPN = A \times B \times E$$

Die definierten Massnahmen müssen angemessen sein und die Einflussfaktoren (A, B, E) und somit das Gesamtrisiko (RPZ) positiv beeinflussen.

Typischer Fehler: Wahllose Verteilung von Massnahmen ohne deren Einfluss zu berücksichtigen (auch wiederholtes Testen hat beispielsweise keinen Einfluss auf die Bedeutung eines Fehlers).

Definition von Schutzmassnahmen

Schutzmassnahmen zur Minimierung von Risiken lassen sich durch positive Einflüsse auf die Faktoren A, B und E realisieren: Einfluss auf den Faktor A bedeutet Prozessoptimierung/Prozessvalidierung, periodische Wartung/Instandhaltung und Erst- bzw. Re-Qualifizierung. Einfluss auf den Faktor B bedeutet erstellen von Verfahrensanweisungen (SOPs, gezieltes Eingreifen bei auftretenden Fehlern), Re-Design und Konstruktionsänderungen. Der positive Einfluss auf den Faktor E lässt sich realisieren durch Kalibrierung, Erst-/Requalifizierung und periodische Wartung und Instandhaltung.

Differenzierung zwischen FMEA und HACCP

Im folgenden Abschnitt werden die wesentlichen Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zwischen der FMEA und HACCP erläutert.

Definition/Einsatz

Die FMEA ist eine systematische Methode zur Identifizierung und Verhinderung von Produkt- und Prozessproblemen bevor sie auftreten. Diese Methode wird am häufigsten in der Technik und Pharmaproduktion angewandt.

Die HACCP, als Konzept zur Qualitätssicherung, ist die Methode zur Entwicklung eines präventiven Überwachungssystems (auch während der Entwicklungs- und Beschaffungsphasen) durch Analyse des Risikos und Überwachung daraus resultierender kritischer Kontrollpunkte. HACCP wurde in der Lebensmitteltechnologie speziell unter dem Aspekt der Hygiene entwickelt. Die Hygienemassnah-

Tabelle 2
Formblatt für die Risikoanalyse und die resultierenden Schutzmassnahmen

GMP-Risikoanalyse: Erstbewertung

Objekt: Anlage_001

Merkmal/System/ Prozess		Analyse		Bewertung:				Aktion?	Schutzmassnahme(n):
Nr.:		Prozessschritt:	Einflussgrösse:	A	B	E	RPZ		
001	Vials-Waschmaschine	Ausblasen der Düsen	Ausblasen findet nicht statt	2	4	4	32	JA!	1 Durchgängigkeit in OQ Testplan überprüfen 2 Bedienungs_SOP erstellen.
	Merkmal: ↓		Pot. Fehler: ↑						
	Durchgängigkeit der Düsen		Verstopfung der Düsen						
			Ursache: ↑						
			Unzureichende Trocknung, da kein Ausblasen erfolgt						
			Wirkung: ↑						
Aktionen (Stichworte): ↑									

Bemerkungen: ↓

Düsendurchgängigkeit ist keine variable Störgrösse

Kommentar: ↓

- | | |
|---|--|
| A | Fehlen der Düsendurchgängigkeit während des Betriebes eher unwahrscheinlich |
| B | Aufgrund der Wärmelast muss die Trockenheit im Tunnel gewährleistet sein |
| E | Der Einbau von Drucksensoren erhöht die Entdeckungswahrscheinlichkeit nachhaltig |

men umfassen Umwelthygiene, Betriebshygiene, Produktionshygiene und Personalhygiene. Technische Massnahmen umfassen die Vorbereitung, Herstellung, Lagerung, Transport und Verkauf.

Anwendungsbereiche

Die FMEA ist in gleichem Masse für die Prüfung technischer Funktionalität wie für die Prüfung von Prozessen geeignet. Validierungsaspekte werden frühzeitig definiert. Durch die Entdeckungswahrscheinlichkeit (E), können sehr früh die Prüfpunkte der Validierung IQ, OQ und PQ festgelegt werden, was einen wichtigen Aspekt bezüglich der Ressourcenplanung darstellt.

Zwar lässt sich die HACCP ebenso für beide Bereiche anwenden, doch ist diese in der augenblicklichen Anwendung, wie vom Ursprung her, noch stark prozessorientiert.

Betrachtungsweise

Die Art der Betrachtungsweise bezüglich Sicherheit, Effizienz, GMP usw. ist bei der FMEA sowohl prospektiv als auch retrospektiv einsetzbar. Eine erneute Bewertung der Fehler und Einflussgrössen ist vorgesehen, die sich anhand der RPN auch graphisch darstellen lässt. Die HACCP ist nur prospektiv einsetzbar, jedoch findet keine erneute Bewertung statt.

Bewertungsschema

Für die FMEA ist das Bewertungsschema RPN durch die DIN 25448 vorgegeben. Durch die RPN ist die Erstellung von Rankinglisten möglich, wodurch sich die Prioritätsermittlung vereinfachen lässt. Der Vorteil der quantitativen Bewertung von GMP-Risiken besteht darin, dass sich mittels der RPN unterschiedliche Systeme vergleichen lassen, was wichtig für streng kostenlimitierte Projekte ist. Die Interpretation der Wahrscheinlichkeit, Bedeutung oder Entdeckung ist frei wählbar. Ein Nachteil aber ist die Quasi-Objektivität der RPN. Der numerische Zahlenwert ermöglicht nur eine subjektive Einschätzung eines Sachverhaltes.

Für die HACCP-Methode gibt es kein numerisches Bewertungsschema. Die Bewertung wird durch Worte wie kritisch, nicht kritisch, hohe oder niedrige Priorität beschrieben, wobei die Tendenz zur GMP-Risikoanalyse durch die Buchstaben N, M, H für niedrig, mittel und hoch geht. Der wesentliche Unterschied zur FMEA besteht darin, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit und die Bedeutung nicht getrennt betrachtet werden, sondern ein Ereignis als kritisch eingestuft wird, unabhängig davon, ob dieses häufig auftritt oder zu schwerwiegenden Konsequenzen führt.

Sowohl bei der FMEA als auch bei der HACCP empfiehlt es sich, ein Dokumentationssystem einzurichten, um Abweichungen, Tendenzen, Änderungen usw. kontinuierlich darzustellen und bewerten zu können.

Zusammenfassung

Die FMEA ist die Methode der Wahl, um unternehmensspezifische Lösungen zu finden und umzusetzen, vor allem bei Unternehmen mit vorhandenen Qualitätssicherungssystemen. Das Spektrum der Einsatzmöglichkeiten reicht dabei vom cGMP-konformen Anlagen-Design, über das angemessene Mass von Validierungsaktivitäten bis hin zur individuellen Problemlösung. Auch bei der Umsetzung des HACCP-Konzeptes gewinnt die FMEA an Bedeutung. Die richtig angewandte FMEA schafft ein solides Fundament für die weiteren HACCP-Schritte.

Résumé

La FMEA est une méthode de choix lorsqu'il s'agit de trouver et d'appliquer une solution spécifique à une entreprise, en particulier dans le cas d'entreprises possédant déjà un système d'assurance de qualité. L'éventail des possibilités d'applications va de la conception d'installations conformes au principe du cGMP et couvre des nombreux domaines d'activités de la validation, jusqu'au niveau de la résolution de problèmes individuels. Le concept FMEA, à partir du moment où il est appliqué convenablement, représente une base solide pour des étapes ultérieures dans l'application du HACCP.

Summary "Risk Assessment with the Application of FMEA and HACCP in the Pharmaceutical Production"

FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) is the method of choice to create and realize company-specific solutions, especially in companies with so far available quality ensurance management systems. The whole range of the applications starts by designing of cGMP-conform installations, covers also an acceptable degree of validation activities and ends up in individual problem solutions. The FMEA concept is also important and helpful in implementation processes of HACCP concepts. FMEA as soon as it is correctly realized, represents a strong basis for further steps in HACCP applications.

Key words

FMEA, HACCP, Quality management, Pharmaceutical products

Mohieb Akkila, Head of Compliance and Validation, LSMW – Total Life Science Solutions, Gewerbstrasse 12, CH-4123 Allschwil