



Mit über 15 Jahren Erfahrung in der Pharmaindustrie und erfolgreichen Durchführungen zahlreicher GMP-Projekte bringt der Autor umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen in dieses Buch.

E-Mail: contact@bayegi.com

www.bayegi.com

Parviz Bayegi

GMP- gerechte Validierung/Qualifizierung & Dokumentation

Mit praxisnahen Fallbeispielen und Templates

Für Pharma/Biotech/ATMP/Medical Device

© 2022 Parviz Bayegi

Verlagslabel: Bayegi GMP/GXP Consulting

ISBN Softcover: 978-3-347-71645-2

ISBN Hardcover: 978-3-347-71646-9

Druck und Distribution im Auftrag des Autors:
tredition GmbH, Halenreihe 40-44, 22359 Hamburg, Germany

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Für die Inhalte ist der Autor verantwortlich. Jede Verwertung ist ohne seine Zustimmung unzulässig. Die Publikation und Verbreitung erfolgen im Auftrag des Autors, zu erreichen unter: tredition GmbH, Abteilung "Impressumservice", Halenreihe 40-44, 22359 Hamburg, Deutschland.

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Vorbereitung	9
EU-GMP	9
Dokumentieren/ GDP	15
Projekt-Risikobewertung.....	24
Validierung.....	27
Validation Master Plan (VMP).....	37
Verifizierung.....	39
Kalibrierung	40
Change Control (CC).....	45
SOP (Standards Operation Protocol)	48
GMP-Assessment.....	55
Lastenheft/ Benutzeranforderungen (URS)	58
FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)	63
Qualifizierung/ QP/ QMP	85
Designqualifikation (DQ).....	87
Traceability-Matrix (TM).....	89
FAT/SAT.....	91
Installationsqualifikation (IQ)	97
Funktionsqualifikation (OQ)	104
Leistungsqualifikation (PQ).....	110
Abweichungsmanagement/ CAPA.....	114
Qualifikation Report	121
Validierungsmasterbericht	121
Prozessvalidierung (PV)	122
Teil 2: Fallstudie Projektvorbereitungen	124
Projektvorbereitungen	124
Projektgegenstand und Umfang	125
To-do-Liste	126

<i>Projekt-Risikoanalyse</i>	127
<i>Change Control</i>	128
<i>SOP</i>	131
<i>Validierungsstrategien für Fallstudie</i>	136
<i>GMP/ Quality-Assessment schreiben</i>	136
<i>Prozessablaufdiagramm (für Fallstudie)</i>	138
Teil 3: Fallstudie Validierung/Qualifizierung	140
<i>Fallstudie Validierungsmasterplan (VMP)</i>	140
<i>Fallstudie Qualifizierungsplan (QP)</i>	145
<i>Fallstudie Lastenhefte</i>	149
<i>Fallstudie Equipment-FMEA</i>	153
<i>Fallstudie Trace-Matrix</i>	157
<i>Fallstudie Design Qualifikation (DQ)</i>	161
<i>Fallstudie FAT/SAT Testprotokolle</i>	161
<i>Fallstudie Installationsqualifikation (IQ)</i>	166
<i>Fallstudie IQ-Bericht</i>	174
<i>Fallstudie Funktionsqualifizierung (OQ)</i>	181
<i>OQ-Abschlussbericht schreiben</i>	185
<i>Offene Punkte vor PQ</i>	192
<i>Fallstudie Performance/Leistungsqualifizierung (PQ)</i>	192
<i>Leistungsqualifikation (PQ) Abschlussbericht schreiben</i>	196
<i>Fallstudie Vollständigkeitsnachweise (TM)</i>	203
Teil 4: Fallstudie Abschlussdokumentation	208
<i>Fallstudie Qualifizierung Abschlussbericht schreiben</i>	208
<i>Fallstudie Validierungsabschlussbericht schreiben</i>	213
<i>Fallstudie Change Control (CC) abschließen</i>	218
<i>Glossar</i>	219
<i>Quellen</i>	220

Vorwort

Sicherlich gibt es viele Bücher im Bereich GMP-Qualifizierung und -Dokumentation. Leider sind viele Bücher davon voll mit trockenen theoretischen Informationen. Mit diesem Buch möchte ich anhand von konkreten Erfahrungen und zahlreicher Beispiele, wie Template und Fallbeispiel das notwendige Fachwissen über GMP-Validierung & Qualifizierung einfach und leicht verständlich vermitteln.

Dieses Buch ist vorgesehen für Leser/-innen in den Bereichen

- Pharma, Qualitätssicherung (QA, QC)
- Engineering für Lüftungsanlagen, Reinraumbau und Maschinenbau
- TÜV/GMP/FDA/PICS-Auditoren
- Auditoren für Pharma, Medizinisches Gerät (ISO 13485)

Viel Spaß und Glückwünsche an die Leser/-innen

Ihr Parviz Bayegi

TEIL 1: Vorbereitung

In Teil 1 werden alle Bestandteile von Dokumentation, Qualifizierung und Validierung ausführlich erläutert.

EU-GMP

GMP ist die Abkürzung für Good Manufacturing Practice, „Gute Herstellungspraktik“. Darunter versteht man Richtlinien und Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten.

GMP-Standardisierung betrifft Produktionsraum und Nebenraumeinrichtungen, Dokumentation und Qualitätssicherung. Die rechtlichen Grundlagen für GMP sind:

- Europa: EU-GMP-Leitfaden mit Anhängen
- Deutschland: AMWHV (Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung)
- zuständige Überwachungsbehörde: ZAB im Regierungspräsidium der Länder
- vom 5.6.2012, insbesondere §35

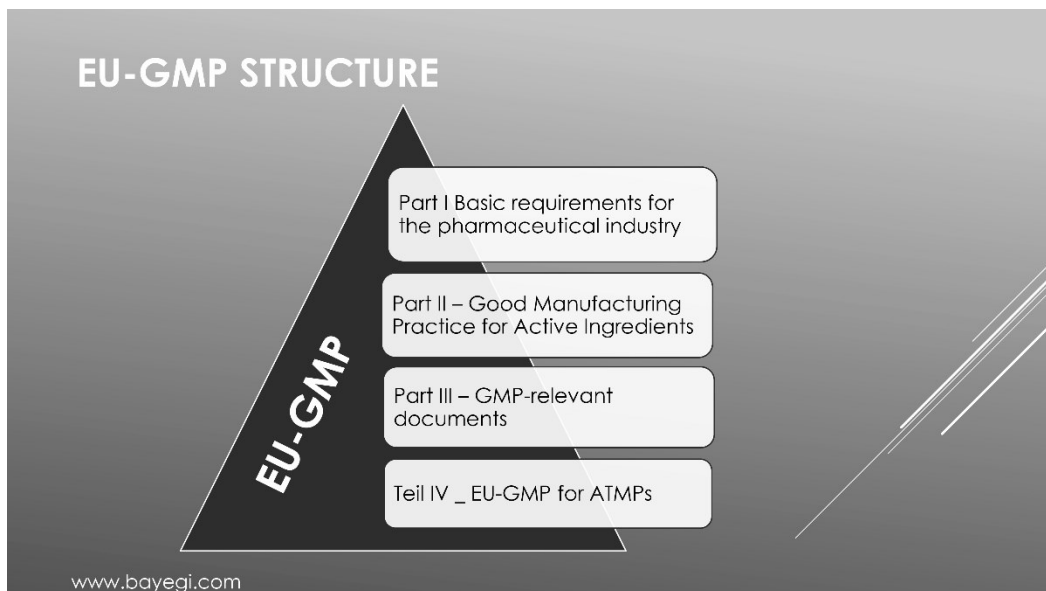
Der GMP-Standard wird hauptsächlich in der Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten angewendet. Diese sind genehmigungspflichtig und werden durch die staatlichen Aufsichtsbehörden überwacht und bei Mängeln kann ein Entzug der Herstellungserlaubnis folgen oder die Untersagung von Exporten in EU-Länder mit sich bringen. Wesentliches Ziel der GMP-Maßnahmen ist der Schutz der Produkte vor Kontamination. Aus diesem Grund spielt die Risikobewertung eine wichtige Rolle in den Qualitätssicherungsrichtlinien.

Abbild: Produktion unter GMP-Reinraum

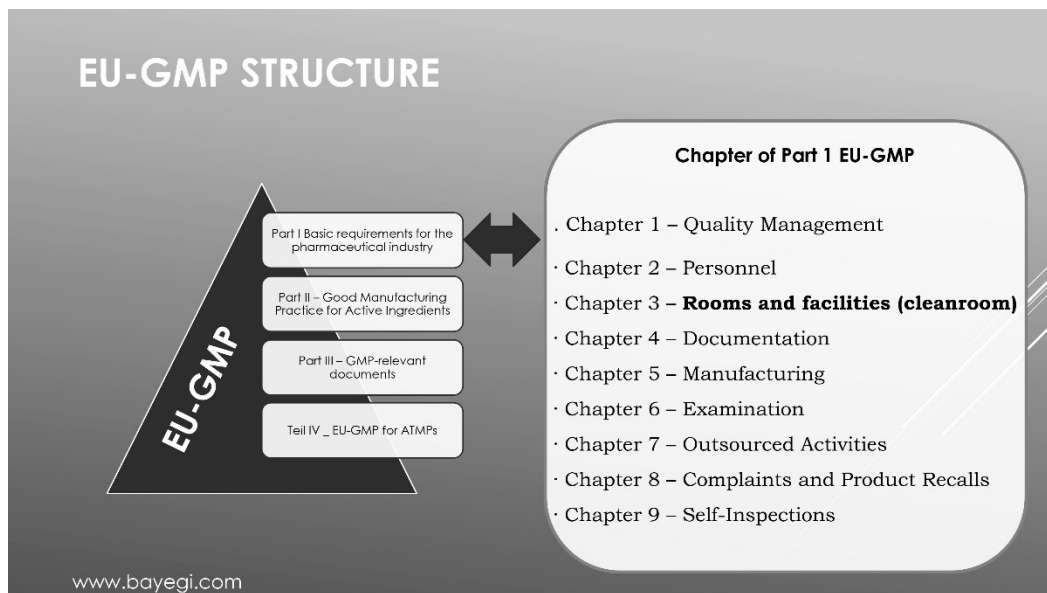


Die gute Herstellungspraxis (GMP) besteht aus 4 Teilen (PART) sowie den Anhängen 1 bis 21 (Anhang 21 veröffentlicht 2015/EMA/238299/2015)

Abbild: EU-GMP Struktur/ EU-GMP Part



Abbild: EU-GMP Struktur/ EU-GMP Teil I und dazugehörigen Kapitel 1-9



Teil I- Grundlegende Anforderungen für die Pharmaindustrie

- Kapitel 1 – Qualitätsmanagement
- Kapitel 2 – Personal
- Kapitel 3 – Räume und Einrichtungen
- Kapitel 4 – Dokumentation
- Kapitel 5 – Herstellung
- Kapitel 6 – Prüfung
- Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten [1]
- Kapitel 8 – Beschwerden und Produktrückrufe
- Kapitel 9 – Selbstinspektionen

Teil II – Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

- Abschnitt 1 – Einleitung
- Abschnitt 2 – Qualitätsmanagement
- Abschnitt 3 – Personal
- Abschnitt 4 – Gebäude und Anlagen
- Abschnitt 5 – Prozessausrüstung
- Abschnitt 6 – Dokumentation und Protokolle
- Abschnitt 7 – Materialmanagement
- Abschnitt 8 – Produktion und Zwischenkontrolle
- Abschnitt 9 – Verpackung und Kennzeichnung
- Abschnitt 10 – Lagerung und Vertrieb
- Abschnitt 11 – Laborkontrollen
- Abschnitt 12 – Validierung
- Abschnitt 13 – Änderungskontrolle
- Abschnitt 14 – Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien
- Abschnitt 15 – Beanstandungen und Rückrufe
- Abschnitt 16 – Lohnhersteller
- Abschnitt 17 – Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker, Umetikettierer
- Abschnitt 18 – Spezifische Anleitungen für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden
- Abschnitt 19 – Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen

- Abschnitt 20 – Glossar

Teil III – GMP-relevante Dokumente

- Firmenbeschreibung – Site Master File
- Q9 – Qualitätsrisikomanagement
- Q10 Pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem
- MRA-Chargenzertifikat
- Vorlage für die „Written Confirmation“ für Wirkstoffe, die zur Verwendung bei Humanarzneimitteln aus Drittländern nach Europa exportiert werden

Part IV _ EU-GMP for ATMPs

Guidelines for Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) of 22. 12.2017

EU-GMP Anhänge

- Anhang 1 – Herstellung von sterilen Arzneimitteln
- Anhang 2 – Herstellung von biologischen Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen
- Anhang 3 – Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln
- Anhang 4 – Herstellung von Tierarzneimitteln (außer Tierimpfstoffen)
- Anhang 5 – Herstellung von Tierimpfstoffen
- Anhang 6 – Herstellung von medizinischen Gasen

- Anhang 7 – Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln
- Anhang 8 – Proben von Ausgangs- und Packmaterial
- Anhang 9 – Herstellung von Liquida, Cremes und Salben [2]
- Anhang 10 – Herstellung von Aerosolen
- Anhang 11 – Computergestützte Systeme
- Anhang 12 – Verwendung von ionisierenden Strahlen für die Arzneimittelherstellung
- Anhang 13 – Herstellung von Prüfpräparaten
- Anhang 14 – Herstellung von Produkten, die aus menschlichem Blut oder menschlichem Plasma gewonnen werden
- Anhang 15 – Qualifizierung und Validierung
- Anhang 16 – Chargenzertifizierung und -freigabe durch die sachkundige Person
- Anhang 17 – Parametrische Freigabe
- Anhang 18 – (seit 2005, in Teil II überführt) Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe
- Anhang 19 – Referenz- und Rückstellmuster
- Anhang 20 – (seit 2011, in Teil III überführt) Qualitätsrisikomanagement
- Anhang 21 – (seit 2015) Einfuhr von Arzneimitteln

Dokumentieren/ GDP

In einer GMP-Umgebung muss die Dokumentation bestimmte Anforderungen erfüllen. Diese Anforderungen werden durch die Good Dokumentation Practice (GDP) erfüllt.

Wenn eine Anweisung oder Aufzeichnung schlecht dokumentiert ist, kann die Herstellung oder Qualitätssicherung eines Produkts möglicherweise negativ beeinflusst werden und die Patientensicherheit gefährden.

Die GMP-Vorschriften von PIC / S, FDA und EU enthalten verbindliche Abschnitte zur Dokumentation. Durch gute Dokumentation werden folgende Punkte erreicht:

- Informationen darüber wann, wo, wer, warum und wie Änderungen und Aufgaben zu erledigen sind
- Nachweis darüber, dass die Aufgaben so erledigt wurden, wie sie durch URS gefordert wurden

Folglich kann sich der Dokumentationsstandard innerhalb eines Unternehmens direkt auf das Niveau von Qualität und Sicherheit auswirken.

Wann müssen GDP-Standards eingesetzt werden?

Good Documentaion Practice (GDP) wird durchgeführt, wenn:

- GMP-Prozesse eingeplant sind
- Qualität, Reinheit und Sicherheit gefordert sind
- Revalidierung der Herstellung, Einrichtungen und Ausrüstung geplant wird

SOP/ Policy für die Dokumentationen

Es wird empfohlen, dass das QA/QC im Unternehmen über eine Richtlinie oder ein Verfahren (SOP) verfügt, das die erwartete Dokumentation beschreibt. Dies stellt die einzigartigen Dokumentationen des jeweiligen Unternehmens dar.

Einige Beispiele:

- Verwendung eines bestimmten Designs, Stiftfarbe, Schriftgröße
- Welche verantwortlichen Personen müssen in einem Dokument aufgelistet werden?
- Welche Abteilungen dürfen die Dokumente freigeben?
- Wie werden Abweichungen behandelt?

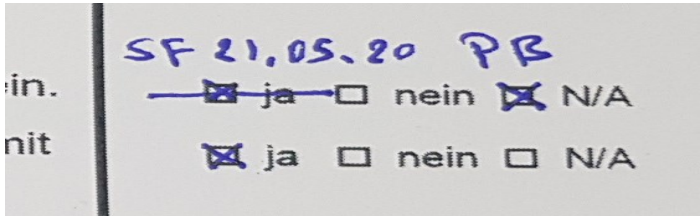
Einige Dokumente, die nach GDP erstellt werden:

- Kalibrierung, Qualifizierung, Validierungsdokumentation
- Stapelaufzeichnungsformulare
- Stücklisten
- Technische Daten
- Richtlinien
- Protokolle
- Standardarbeitsanweisungen (SOPs)
- Arbeitsanweisungen
- Testmethoden
- Checklisten

- Formulare/ Protokollblätter
- Trainingsbewertungen
- Vorbeugende Maßnahmen, interne Inspektion, Änderungskontrolle, Schulungsunterlagen usw.
- Analysezertifikat (CoA) oder Konformitätszertifikat (CE)
- Technische Transferberichte

Allgemeine Anforderungen für GDP-/GMP-Dokumente

Die folgenden Anforderungen sollten bei allen Dokumentationen innerhalb des GMPs angewendet werden.

GDP-Anforderungen	Erläuterung
Korrekt geschriebene Dokumentation	Alle Dokumente müssen korrekt geschrieben sein, sodass Fehler verhindert werden.
Korrekturen von Textfehlern	Bei Textfehlern muss der geschriebene Text trotz Striche erkennbar sein. Textkorrekturen müssen handschriftlich mit SF (Schreibfehler), Namen (oder Abkürzung) und Datum deklariert werden. 
Dokument verweisen/ rückverfolgbar	Wenn diverse Dokumente zusammen verwendet werden (z.B. eine SOP und ein Formular), dann sollte jedes auf das jeweils andere verweisen.

	Stellen Sie sicher, dass zwei oder mehrere Dokumente/ Datensätze rückverfolgbar sind. Beispiel: Ein TÜV-Bericht ist als Anlage für einen IQ-Test notwendig. In dem TÜV-Bericht (Kopie) wird sichtbar wie folgt eingetragen: Anlage 1 zu IQ Dok. Nr. xxxxxxxx Datum: xxxxxx Name: xxxxxxxxxxxx Unterschrift: xxxxxxxxxxxx
Dokumentennummern	Verwendung von Dokumentennummern oder Datensatzidentifikation. <i>Dok. Nr.: Datum: Version:</i>
Zeitnahe Dokumentation	Alle Dokumentationen und Tests sollten zeitnah erstellt werden. Z.B dürfen zwischen einzelnen IQ-Tests keine großen Zeitabstände liegen. Alle Qualifizierungsschritte wie IQ, OQ, PQ sollten möglichst zeitnah stattfinden.
Verwendung unauslöschlicher Tinte	Alle Aufzeichnungen müssen zur dauerhaften Lesbarkeit mit unauslöschlicher Tinte ausgefüllt werden. Verwenden Sie keinen Stift oder Tinte, die gelöscht werden können. Die Farbe sollte nach dem GDP-Verfahren des Unternehmens festgelegt werden. Oft ist diese auf blau oder schwarz beschränkt.
Lesbare handschriftliche Einträge	Alle Dokumente müssen lesbar sein. Unleserliche Dokumente sind unbrauchbar. Stellen Sie sicher, dass die Handschrift lesbar ist.
Überprüfung und	Test-Dokumente und Aufzeichnungen wie URS, Zeichnungen, Qualifizierungsdokumente (VMP,SOP,FMEA,SAT,FAT,.....) sollten von

Genehmigung	Mitarbeitern überprüft werden, welche das Dokument nicht geschrieben haben. Eine Unterschrift mit Datum des Prüfers ist notwendig. Die genehmigende Person bestätigt, dass eine Überprüfung stattgefunden hat.
Unterschriften der Mitarbeiter/ Verantwortlichen	Handschriftliche Unterschriften müssen individuell und aufgelistet sein, um sicherzustellen, dass die Signatur auf einen Mitarbeiter (oder Auftragnehmer) rückverfolgbar ist. Es ist dem Personal nicht erlaubt, für einen anderen Mitarbeiter zu unterschreiben, sofern sie nicht dazu delegiert sind. Elektronische Signaturen müssen den allgemeinen Dokumentationsanforderungen genügen. siehe EU-Anhang 11: Computergestützte Systeme oder PIC/ S-Anhang 11: Computergestützte Systeme für zusätzliche regulatorische Anforderungen
Unterzeichnete Delegation von Verantwortung	Für den Fall, dass ein Mitarbeiter eine Zeit lang abwesend ist, muss er die Verantwortung an eine andere qualifizierte Person delegieren. Die Delegation muss in einem Dokument (SOP, usw.) festgehalten werden.
Seitennummerierung	GMP-Dokumente sollten folgende Seitenzahlen enthalten: Standard "X von Y", um die Gesamtzahl der Seiten in einem Dokument anzugeben (z. B. Seite 1/26).
Freie Flächen	Die Testprotokolle dürfen keine größere Freifläche besitzen. Vor der Freigabe und Unterschrift der

Dokumente sollten daher die Testprotokolle wie IQ,OQ,PQ alle notwendigen schriftlichen Eintragungen besitzen und die frei gebliebenen Flächen unterhalb dem eingetragenen Text mit Z Strichen ausfüllt werden (siehe Bild unten).

The image shows a sample of a test protocol form (Anlage 1) with the following structure:

- Header:**
 - Left side: Firma XY (Logo), IQ Testpläne & Protokolle zur Raum- und Normalkurve für das Projekt, Selbstherstellung
 - Right side: Seite 6 von X, Doc-Nr.: XXXX, Version: X
 - Center: TEMPLATE.....TEMPLATE.....
- Table Area:**
 - Section: Anlage 1 (Bemerkungen zu IQ-Testprotokoll)
 - Text: Zu Test Punkt 5.1 Layout, siehe Anlage Nr.: 1.....
 - A large table with a diagonal line from the bottom-left to the top-right, indicating a template for entries.
- Footer:**
 - Test ist erfüllt: ☒ ja ☐ nein
 - Test ausführender: 12.01.2011, M. Schmidt, Unterschrift
 - Geprüft durch: 12.01.2011, P. Beyer, Unterschrift

Die Rückverfolgbarkeit von Datensätzen in der GMP-Umgebung ist von entscheidender Bedeutung, damit das Unternehmen nachweisen kann, dass es dem GMP-Kodex sowie seinen eigenen Prozessen und Verfahren entspricht. Weiterhin können Korrekturen durchgeführt werden und ihre Wirksamkeit im Laufe der Zeit überprüft werden. Es ist unbedingt erforderlich, dass die Aufzeichnungen korrekt sind und Änderungen oder Ergänzungen lückenlos rückverfolgbar sind.