

Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Herausgeber zur 4. Auflage	5
Die Autoren	7
1 Anlagen	23
1.A Einleitung	25
1.B Mechanische Komponenten	27
1.B.1 Konstruktions- und Montagematerialien	27
1.B.2 GMP-konforme Konstruktionsmerkmale	28
1.B.3 Elektrische und pneumatische Komponenten	29
1.C Steuerung	31
1.C.1 Qualifizierung von Anlagensteuerungen (SPS – Speicher-programmierbare Steuerung)	33
1.C.1.1 Einleitung	33
1.C.1.2 Aufbau von Anlagensteuerungen	34
1.C.1.3 Prozessanbindung	38
1.C.1.4 Implementierung einer SPS	38
1.C.1.5 Erforderliche Dokumente	42
1.C.1.6 Festlegung der Prüfparameter	49
1.C.1.7 Ausführung der Qualifizierung	51
1.C.1.8 Lebenszyklus einer SPS/Anlage	54
1.D Technische Dokumentation	57
1.D.1 Notwendigkeit	57
1.D.2 Umfang und Inhalt	58
1.D.3 Verwaltung der technischen Dokumentation	64
1.D.4 Logbuch	65
1.E Kalibrierung	69
1.E.1 GMP-Anforderungen an die Kalibrierung	70
1.E.2 Master-SOP Kalibrierung	72
1.E.3 Anforderungen an Messstellen	72
1.E.3.1 Kennzeichnung von Messstellen	73
1.E.3.2 Kalibrierpflichtige Messstellen	74
1.E.4 Kalibrierhierarchie	75

1.E.5	Kalibrieren	77
1.E.5.1	Festlegung der Kalibrierungstoleranz (T)	78
1.E.5.2	Feststellen der Messunsicherheit	79
1.E.5.3	Durchführung der Kalibrierung	81
1.E.5.4	Dokumentation von Kalibrierungen	81
1.E.5.5	Festlegung von Kalibrierungsintervallen	82
1.F	Instandhaltung	85
1.F.1	Arten der Instandhaltung	85
1.F.2	GMP gerechte Instandhaltung	86
1.F.3	Systeme zur Instandhaltung	87
1.G	CIP (Cleaning in Place)	91
1.G.1	Reinigungsmechanismen	92
1.G.2	CIP-Systeme	93
1.G.2.1	CIP-Anlage zur Stapelreinigung	93
1.G.2.2	CIP-Anlage zur Verlorenen Reinigung	94
1.G.3	GMP-gerechte Gestaltung von CIP-Anlagen	96
1.G.3.1	Einflüsse der Oberflächen	96
1.G.3.2	Anforderungen an Rohrleitungen und Tanks	97
1.G.3.3	Anforderungen an Verbindungselemente und Dichtungen	98
1.G.3.4	Anforderungen an Pumpen	99
1.G.3.5	Anforderung an Ventile	100
1.G.3.6	Anforderungen an Messgeräte	101
1.G.4	Sprühköpfe zur Behälterreinigung	101
1.G.4.1	Sprühkugel	102
1.G.4.2	Rotierender Sprühkopf	102
1.G.4.3	Zielstrahl-/Orbitalreiniger	102
1.G.5	Messtechnik	103
1.G.5.1	Durchflussmessung	103
1.G.5.2	Druckmessung	104
1.G.5.3	Temperaturmessung	104
1.G.5.4	Leitfähigkeitsmessung	105
1.G.6	Realisierung von Reinigungssystemen	105
1.H	Prozessleitsysteme	109
1.H.1	Definitionen	109
1.H.2	Ausprägungen von Prozessleitsystemen	110
1.H.3	Einsatz von Prozessleitsystemen	113
1.H.4	Durchführen eines Prozessleitsystemprojektes	115
1.H.5	Qualifizierung von Prozessleitsystemen	117

2	Qualifizierung	121
2.A	Anforderungen aus Behördensicht	125
2.A.1	Rechtliche Aspekte der Qualifizierung	125
2.A.1.1	Verantwortlichkeiten	126
2.A.1.2	Regelwerke zur Qualifizierung	126
2.A.1.3	Qualifizierung durch Dritte	127
2.A.1.4	Überprüfung des Qualifizierungsstatus	128
2.A.2	Dokumentation der Qualifizierung	129
2.A.3	Designqualifizierung (Design Qualification, DQ)	129
2.A.3.1	Lastenheft	130
2.A.3.2	Pflichtenheft	132
2.A.3.3	Factory Acceptance Test (FAT)	132
2.A.4	Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)	133
2.A.5	Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)	134
2.A.6	Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)	136
2.A.7	Qualifizierung bestehender Anlagen ("Altanlagenqualifizierung")	137
2.A.8	Requalifizierung	139
2.B	Vorbereitung der Qualifizierung	141
2.B.1	Ablauf der Qualifizierung	141
2.B.2	Qualifizierungsteam	146
2.B.3	Verantwortlichkeiten	146
2.B.4	Commissioning/Beschaffung	147
2.B.5	Risikoanalyse	147
2.B.5.1	Risikoanalysen im Lebenszyklus einer Anlage	149
2.B.5.2	Aufbau der Risikoanalyse	150
2.B.5.3	Durchführung der Risikoanalyse	151
2.C	Qualifizierungsdokumentation	155
2.C.1	Qualifizierungsmasterplan	156
2.C.2	Qualifizierungsplan	158
2.C.3	Qualifizierungsbericht	164
2.D	Designqualifizierung (DQ)	167
2.D.1	Lastenheft	168
2.D.1.1	Beispiel: Ansatzkessel	172
2.D.1.2	Beispiel: Spülmaschine	175
2.D.2	Pflichtenheft	179
2.D.2.1	Beispiel: Ansatzkessel	180

2.E	Installationsqualifizierung (IQ)	185
2.E.1	Beispiele für IQ-Pläne	187
2.E.1.1	Materialien und Schmiermittel	188
2.E.1.2	Energie- und Medienversorgung	190
2.E.1.3	MSR – Stellen und Erstkalibrierung	192
2.E.1.4	Kalibrierprotokolle	194
2.E.1.5	R&I-Schemata	196
2.E.1.6	Rohrleitungen	200
2.E.1.7	Technische Dokumentation	202
2.E.1.8	IQ-Bericht	205
2.E.2	Beispiel: Wirbelschichtgerät	207
2.E.2.1	Technische Dokumentation	207
2.E.2.2	Arbeitsanweisungen (SOPs)	207
2.E.2.3	Anlagenkomponenten	208
2.E.2.4	Klemmenliste	208
2.E.2.5	Hardware-Installation	209
2.E.2.6	Ein-/Ausgabeliste	209
2.E.2.7	Software-Installation	210
2.E.2.8	Erstreinigung	210
2.E.2.9	Überprüfung der Medienanschlüsse	210
2.E.2.10	Sicherheitseinrichtungen und Verriegelungen	211
2.E.2.11	Konstruktions- und Montagematerialien	211
2.E.2.12	Filterliste	212
2.E.2.13	Mess-, Steuer- und Regelstellen (MSR-Stellen)	212
2.E.2.14	IQ-Abschlussprüfung	212
2.E.2.15	Mängelbericht	213
2.F	Funktionsqualifizierung (OQ)	215
2.F.1	Beispiele für OQ-Pläne	217
2.F.1.1	Schaltpunkte und Alarne	218
2.F.1.2	Anwesenheitskontrolle für Kappen	220
2.F.1.3	OQ-Bericht	223
2.F.2	Beispiel: Wirbelschichttrockner	226
2.G	Leistungsqualifizierung (PQ)	231
2.H	Retrospektive Qualifizierung	233
2.H.1	Risikoanalyse	233
2.H.2	Installationsqualifizierung	233
2.H.3	Funktionsqualifizierung	234
2.I	Review und Requalifizierung	237
2.I.1	Inhalte eines Reviews	238
2.I.2	Dokumentation des Reviews	240
2.I.3	Aufrechterhaltung des qualifizierten Status	240

2.J	Qualifizierung durch externe Dienstleister	243
2.J.1	Einbindung externer Kapazitäten („Berater“) in den Qualifizierungsprozess	244
2.J.2	Verlagerung von Teilen der Qualifizierungsaktivitäten an Ingenieurbüros	244
2.J.3	Verlagerung von Qualifizierungsaktivitäten zum Lieferanten	244
2.K	SOP „Qualifizierung von Anlagen und Geräten“	249
2.K.1	Anlage 3 „Ablaufdiagramm Anlagenqualifizierung“	271
2.K.2	Anlage 4 „Checkliste zur Qualifizierung“	273
2.K.3	Anlage 5 „Qualifizierungsmatrix“	276
3	Risikomanagement	277
3.A	Einführung	279
3.A.1	Ziele und Vorteile des Risikomanagements	279
3.A.2	Regulatorisches Umfeld	282
3.A.2.1	Risikobasierter Ansatz der Behörden	282
3.A.2.2	Qualitätsrisikomanagement nach ICH Q9	286
3.A.3	Ziele von Industrie und Behörden	290
3.A.4	Zusammenfassung und Ausblick	291
3.B	Methoden und Hilfsmittel des Risikomanagements	293
3.C	Grundlegende Verfahren zur Einrichtung eines Risikomanagements	297
3.C.1	Informelle Methode	297
3.C.2	Prozessübersichten (Process Mapping)	298
3.C.3	Fischgrät-Diagramme (Ishikawa-Methode)	301
3.C.3.1	Durchführung	302
3.C.3.2	Vor- und Nachteile	302
3.D	Fehlerbaumanalyse (Fault Tree Analysis, FTA)	305
3.D.1	Ziele und Anwendungsbereiche	305
3.D.2	Voraussetzungen	306
3.D.3	Durchführung	306
3.D.4	Vor- und Nachteile	308
3.E	Failure Mode Effects Analysis (FMEA)	311
3.E.1	Ziele und Anwendungsbereiche	312
3.E.2	Durchführung	313
3.E.2.1	Schritt 1: Prozessbeschreibung	314
3.E.2.2	Schritt 2: Risikobestimmung	314

3.E.2.3	Schritt 3: Risikobeurteilung	316
3.E.2.4	Schritt 4: Risikobewertung und Bestimmung der Risikoprioritätszahl (RPZ)	324
3.E.2.5	Schritt 5: Festlegung von Maßnahmen zur Risikoreduzierung	325
3.E.2.6	Schritt 6: Beurteilung des Restrisikos	327
3.E.2.7	Schritt 7: Zusammenfassung und Dokumentation der Ergebnisse	328
3.E.2.8	Schritt 8: Nachverfolgung und Implementierung der Maßnahmen	328
3.E.3	Implementierung der FMEA im Unternehmen	328
3.E.4	Vor- und Nachteile	330
3.E.4.1	Vorteile	330
3.E.4.2	Nachteile	332
3.E.5	Anwendungsbeispiel einer modifizierten (vereinfachten) FMEA	334

4 Dokumentation 339

4.A	Anforderungen aus Behördensicht	341
4.A.1	Anforderungen der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	341
4.A.2	Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens	345
4.A.3	Formale Anforderungen	349
4.A.4	Lenkung und Kontrolle der Dokumentation	353
4.B	GMP-gerechte Dokumentation	357
4.B.1	Handschriftliche Eintragungen	357
4.B.2	Archivierung	358
4.B.3	Muster-SOP „GMP-gerechte Dokumentation“	359
4.C	Arbeitsanweisungen (SOPs)	365
4.C.1	Erstellen	366
4.C.1.1	Aufbau und Format	368
4.C.1.2	Kennzeichnung	370
4.C.2	Genehmigen und Inkraftsetzen	371
4.C.3	Schulung	371
4.C.4	Anwenden	372
4.C.5	Überprüfen	372
4.C.6	Ändern	373
4.C.7	Außenkraftsetzen	373
4.C.8	Verwalten	374
4.C.8.1	Statuskennzeichnung	374
4.C.8.2	Verteilen	374
4.C.8.3	Eingliedern	374
4.C.8.4	Einsatz computerisierter Systeme	375

4.C.9	Archivieren	375
4.C.10	Beispiel-SOP „Erstellung und Verwaltung von Arbeitsanweisungen“	376
5	Computervalidierung	391
5.A	Einleitung und Begriffsdefinitionen	393
5.A.1	Einleitung	393
5.A.2	Begriffsdefinitionen	394
5.B	Rechtliche Aspekte	397
5.B.1	Deutschland	397
5.B.2	Europa	397
5.B.3	USA	400
5.B.4	PIC/S	401
5.B.5	Elektronische Unterschrift und elektronische Aufzeichnungen	402
5.B.6	GAMP® Good Automated Manufacturing Practice	404
5.C	Lebenszyklus von Software und Systemen	405
5.C.1	„V-Modell“	406
5.C.2	Softwareentwicklung	408
5.C.3	Einkauf von Fertigungssystemen	410
5.C.4	Konfiguration und Anpassung (Customization)	410
5.D	Risikoanalyse und Systemklassifizierung	413
5.D.1	Systemklassifizierung nach GAMP	413
5.D.1.1	Klasse 1: Infrastruktur-Software	414
5.D.1.2	Klasse 2: Firmware	414
5.D.1.3	Klasse 3: nicht konfigurierbare Software	414
5.D.1.4	Klasse 4: konfigurierbare Standardsoftware	415
5.D.1.5	Klasse 5: kundenspezifische Software	415
5.D.1.6	Validierungsaufgaben in Abhängigkeit von der Klassifizierung	416
5.D.2	Risikoklassifizierung nach GAMP	419
5.D.2.1	Risikokennzahlen	419
5.D.2.2	Ermittlung der Risikokennzahl	420
5.D.2.3	Anwendungsbeispiel	422
5.D.2.4	Maßnahmen in Abhängigkeit von der Risikokennzahl	423
5.D.2.5	Nicht konfigurierbare Software	424
5.D.2.6	Konfigurierbare Standardsoftware	425
5.D.2.7	Konfigurierbare Standardsoftware mit kundenspezifischen Zusätzen	426
5.D.2.8	Kundenspezifische Software	427
5.D.3	Risikomanagement auf der Ebene der Benutzeranforderungen	427

5.E	Validierung computergestützter Systeme	429
5.E.1	Verantwortlichkeit und Organisation	429
5.E.1.1	Verantwortlichkeiten	429
5.E.1.2	Organisation	429
5.E.1.3	Validierungspolitik	431
5.E.1.4	Inventarisierung der Systeme	432
5.E.2	Validierungsplan	433
5.E.2.1	Systembeschreibung	433
5.E.2.2	Ablauf der Validierung	433
5.E.2.3	Akzeptanzkriterien	434
5.E.2.4	Geplante Arbeitsergebnisse	434
5.E.3	Spezifikationen (Lasten-/Pflichtenheft) für Hard- und Software	438
5.E.4	Unit-, Integrations-, System- und Akzeptanztests	439
5.E.4.1	Teststufen im V-Modell	441
5.E.4.2	Testtechnik	443
5.E.5	Dokumentation der Validierung (Validierungsplan und -bericht)	447
5.E.6	Datenmigration und Inbetriebnahme	447
5.E.7	Beispiele	448
5.E.7.1	Beispiel Dampfautoklav (geringe Risikokennzahl)	449
5.E.7.2	Beispiel Tabellenkalkulation	451
5.E.7.3	Laborsysteme	464
5.E.8	Behandlung bestehender Systeme („Altsysteme“)	466
5.E.8.1	Analyse des Ist-Zustands	466
5.E.8.2	Erfahrungsbericht	468
5.F	Betrieb computergestützter Systeme	469
5.F.1	Systembeschreibung	469
5.F.2	Anwenderschulung	469
5.F.3	Arbeitsanweisungen (SOPs)	469
5.F.4	Zugangsberechtigungen und Sicherheit (Virenschutz)	470
5.F.4.1	Zugangsberechtigung	470
5.F.4.2	Sicherheit	472
5.F.5	Datensicherung (Backup) und Archivierung	473
5.F.5.1	Datensicherung	473
5.F.5.2	Archivierung	475
5.F.6	Notfallpläne und Datenwiederherstellung	475
5.F.7	Änderungs- und Fehlermeldewesen	477
5.F.7.1	Änderungen	477
5.F.7.2	Fehlermeldewesen	477
5.F.8	Periodische Überprüfung	479
5.F.9	Stilllegung von computergestützten Systemen	479

5.G	Externe Dienstleister	481
5.G.1	Verlagerung von Tätigkeiten (Outsourcing, Offshoring, Nearshoring, Backshoring)	481
5.G.2	Dienstleistungsvertrag (Service Level Agreement)	482
5.G.2.1	Vertragsinhalt eines Dienstleistungsvertrages	483
5.G.2.2	Beispiel für einen Dienstleistungsvertrag	484
5.G.3	Auditieren von Lieferanten und Dienstleistern	488
6	Glossar	493
7	Informationsquellen	535
	Stichwortverzeichnis	541