

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort Storhas *V*

Geleitwort Behrendt *VII*

Vorwort *XVII*

Abkürzungsverzeichnis *XXIII*

1 Einführung *1*

2 GMP-Grundlagen *7*

2.1 Der Begriff GMP *7*

2.2 Geltungsbereich von GMP *10*

2.2.1 GMP – für welche Produkte? *10*

2.2.2 GMP – ab welcher Entwicklungsstufe? *12*

2.2.3 GMP – ab welcher Verfahrensstufe? *15*

2.2.4 Zusammenfassung *20*

2.3 GMP-Regelwerke *22*

2.3.1 Historische Entwicklung *22*

2.3.2 GMP-Regeln der WHO *26*

2.3.3 GMP-Regeln der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC bzw. PIC/S) *28*

2.3.4 GMP-Regeln der EU *31*

2.3.5 GMP-Regeln der USA *35*

2.3.5.1 FDA Guidance documents *37*

2.3.5.2 FDA Guide to Inspections *38*

2.3.5.3 FDA Compliance Program Guidance Manuals – CPGM *38*

2.3.5.4 FDA Compliance Policy Guides – CPG *39*

2.3.5.5 FDA Human Drug cGMP Notes *39*

2.3.6 GMP-Regeln in Asien *40*

2.3.7 Die Wirkstoffproblematik *42*

2.3.7.1 Wirkstoffe in den USA *42*

2.3.7.2 Wirkstoffe in der BRD *43*

X | **Inhaltsverzeichnis**

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3.8 | GMP für Hilfsstoffe, Kosmetika und andere Produkte | 46 |
| 2.3.8.1 | Hilfsstoffe | 46 |
| 2.3.8.2 | Kosmetikprodukte | 47 |
| 2.3.8.3 | Lebensmittel und Lebensmittelzusatzstoffe | 49 |
| 2.3.8.4 | Futtermittel und Futtermittelzusatzstoffe | 50 |
| 2.3.9 | Harmonisierte GMP-Regeln, ICH | 51 |
| 2.3.10 | Verbindlichkeit von GMP-Regeln | 53 |
| 2.4 | GMP-Inhalte und Kernforderungen | 55 |
| 2.5 | Weitergehende Interpretationen | 59 |
| 2.6 | Inspektionen und Zertifizierung | 61 |
| 2.6.1 | GMP-Inspektionen | 61 |
| 2.6.2 | GMP-Zertifikate | 64 |
| 3 | Grundlagen der Validierung | 67 |
| 3.1 | Rechtsgrundlagen | 67 |
| 3.2 | Begriffe und Definitionen | 70 |
| 3.2.1 | Validierung | 70 |
| 3.2.2 | Elemente der Validierung | 72 |
| 3.2.3 | Methoden der Validierung | 73 |
| 3.2.4 | Revalidierung | 75 |
| 3.3 | Anforderungen aus den Regelwerken (WHO, FDA, PIC etc.) | 76 |
| 3.3.1 | FDA-Anforderungen an die Validierung | 77 |
| 3.3.2 | WHO-Anforderungen an die Validierung | 80 |
| 3.3.3 | PIC/S-Anforderungen an die Validierung | 81 |
| 3.3.4 | Nationale Anforderungen an die Validierung | 83 |
| 3.4 | Formaler Ablauf der Validierung | 84 |
| 4 | Validierungs-„How-to-do“ | 89 |
| 4.1 | Das optimale Validierungskonzept | 89 |
| 4.2 | Mindestanforderungen an ein gutes Validierungskonzept | 90 |
| 4.3 | Ablauf eines Validierungsprojekts | 94 |
| 4.4 | Die GMP-Einstufung | 98 |
| 4.4.1 | Grundsätzliche Bedeutung | 98 |
| 4.4.2 | Erläuterung der Inhalte (Musterbeispiel) | 99 |
| 4.4.2.1 | Allgemeines | 99 |
| 4.4.2.2 | GMP-Einstufung und Regelwerke | 101 |
| 4.4.2.3 | Produkt- und Reinheitsanforderungen | 103 |
| 4.4.2.4 | Anlage und Verfahren | 107 |
| 4.4.2.5 | Gebäude und Räumlichkeiten | 118 |
| 4.4.2.6 | Dokumentation | 120 |
| 4.4.2.7 | Validierung | 121 |
| 4.4.2.8 | Weitere Vorgehensweise | 121 |
| 4.4.3 | Abschließende Bemerkung | 122 |
| 4.5 | Das Validierungsteam | 123 |
| 4.5.1 | Validierungsverantwortlicher | 123 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.5.2 | Validierungsteam | 124 |
| 4.5.3 | Validierungskoordinator | 124 |
| 4.5.4 | Allgemeine Aspekte | 125 |
| 4.6 | Der Validierungsmasterplan | 126 |
| 4.6.1 | Grundlegende Forderungen | 126 |
| 4.6.2 | Der Validierungsmasterordner | 127 |
| 4.6.2.1 | Aufbau und Inhalt | 127 |
| 4.6.2.2 | Projektspezifischer Masterplan | 133 |
| 4.6.2.3 | Projektpläne Qualifizierung und Validierung | 135 |
| 4.6.2.4 | Pflege und Fortführung | 137 |
| 4.7 | Die Risikoanalyse | 138 |
| 4.7.1 | Begriffe und Bedeutung | 138 |
| 4.7.2 | Methoden der Risikoanalyse | 140 |
| 4.7.2.1 | Übersicht über die gängigsten Methoden | 140 |
| 4.7.2.2 | Die FMEA-Methode | 141 |
| 4.7.2.3 | Die HACCP-Methode | 148 |
| 4.7.2.4 | Die freie Risikoanalyse | 156 |
| 4.7.2.5 | Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden | 157 |
| 4.7.3 | Forderungen aus den Regelwerken | 158 |
| 4.7.4 | Allgemeine Kriterien zur Durchführung | 159 |
| 4.7.4.1 | Zeitpunkt der Risikoanalyse | 159 |
| 4.7.4.2 | Formale Voraussetzungen | 161 |
| 4.7.4.3 | Gliederung | 162 |
| 4.7.5 | Details zur Durchführung | 162 |
| 4.7.5.1 | Risikoanalyse „Herstellungsverfahren“ | 162 |
| 4.7.5.2 | Risikoanalyse „Reinigung“ | 169 |
| 4.7.5.3 | Risikoanalyse „Anlage“ | 176 |
| 4.7.5.4 | Abschluss der Risikoanalyse | 181 |
| 4.7.6 | Risikomanagement nach ICH Q9 | 181 |
| 4.8 | Prospektive Anlagenqualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ) | 183 |
| 4.8.1 | Allgemeines | 183 |
| 4.8.2 | Definition der Anforderungen | 185 |
| 4.8.2.1 | GMP-gerechtes Design – Anforderungsliste | 185 |
| 4.8.2.2 | Betreiberanforderungen – Lastenheft | 198 |
| 4.8.2.3 | Technische Spezifikation – Ausschreibung | 216 |
| 4.8.2.4 | Lieferantenausführung – Pflichtenheft | 218 |
| 4.8.3 | Designqualifizierung – DQ | 220 |
| 4.8.3.1 | Hintergründe und Ziel der DQ | 220 |
| 4.8.3.2 | Voraussetzungen für die DQ | 221 |
| 4.8.3.3 | Erstellung DQ-Plan | 222 |
| 4.8.3.4 | Durchführung DQ | 225 |
| 4.8.3.5 | Erstellung DQ-Bericht | 228 |
| 4.8.3.6 | Lasten-, Pflichtenheftabgleich als DQ | 229 |
| 4.8.4 | Realisierung und Installation | 230 |
| 4.8.4.1 | Herstellung und Factory Acceptance Tests (FAT) | 230 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 4.8.4.2 | Installation und Site Acceptance Tests (SAT) | 233 |
| 4.8.5 | Installationsqualifizierung – IQ | 237 |
| 4.8.5.1 | Voraussetzungen für die IQ | 237 |
| 4.8.5.2 | Erstellung IQ-Plan | 238 |
| 4.8.5.3 | Durchführung IQ | 242 |
| 4.8.6 | Inbetriebnahme | 250 |
| 4.8.7 | Funktionsqualifizierung | 251 |
| 4.8.7.1 | Voraussetzungen für die OQ | 251 |
| 4.8.7.2 | Erstellung OQ-Plan | 253 |
| 4.8.7.3 | Durchführung OQ | 256 |
| 4.8.8 | Leistungsqualifizierung | 265 |
| 4.8.8.1 | Bedeutung, Abgrenzung und Durchführung | 265 |
| 4.8.8.2 | Der PQ-Plan | 268 |
| 4.8.9 | Der Qualifizierungsabschlussbericht | 272 |
| 4.9 | Qualifizierung bestehender Anlagen | 275 |
| 4.9.1 | Der Begriff „retrospektive Anlagenqualifizierung“ | 275 |
| 4.9.2 | Regulatorische Anforderungen | 276 |
| 4.9.3 | Einschränkungen bei bestehenden Anlagen | 278 |
| 4.9.4 | Ablauf Qualifizierung bestehender Anlagen | 280 |
| 4.9.4.1 | Schritt 1: Projektplanung (Masterplan) | 280 |
| 4.9.4.2 | Schritt 2: GMP-Studie (URS) | 281 |
| 4.9.4.3 | Schritt 3: Bestandsaufnahme | 282 |
| 4.9.4.4 | Schritt 4: Risikoklassifizierung | 282 |
| 4.9.4.5 | Schritt 5: Risikobewertung | 284 |
| 4.9.4.6 | Schritt 6: As-built-Prüfung (IOQ) | 286 |
| 4.9.4.7 | Schritt 7: Leistungsbewertung (PQ) | 287 |
| 4.9.4.8 | Schritt 8: Erfahrungsbericht | 288 |
| 4.9.4.9 | Schritt 9: RQ-Plan/-Bericht | 288 |
| 4.9.5 | Kritische Aspekte bei Altanlagen | 289 |
| 4.9.6 | Abschließendes Fazit | 290 |
| 4.10 | Gerätequalifizierung | 291 |
| 4.10.1 | Validierungsmasterplan | 292 |
| 4.10.2 | Risikoanalyse | 292 |
| 4.10.3 | Lasten- und Pflichtenheft, DQ | 293 |
| 4.10.4 | Basisqualifizierung, IQ, OQ | 293 |
| 4.10.5 | Leistungsqualifizierung, PQ | 294 |
| 4.10.6 | Technische Dokumentation | 295 |
| 4.11 | Kalibrierung und Wartung | 296 |
| 4.11.1 | Bedeutung im Rahmen der Instandhaltung | 296 |
| 4.11.2 | Gesetzliche Anforderungen | 298 |
| 4.11.2.1 | Forderungen aus dem Eichgesetz | 298 |
| 4.11.2.2 | Forderungen aus der Eichordnung | 299 |
| 4.11.2.3 | Forderungen aus dem Arzneimittelgesetz, AMG | 299 |
| 4.11.2.4 | Forderungen aus der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, AMWHV | 299 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 4.11.2.5 | Forderungen aus dem EU-GMP-Leitfaden, Teil 1 „Mindestanforderungen an Arzneimittel“ | 299 |
| 4.11.2.6 | Forderungen aus den US-cGMP-Regeln, 21CFR210/211 | 300 |
| 4.11.2.7 | Forderungen aus den GLP (Good Laboratory Practice)-Regeln | 300 |
| 4.11.3 | Wartung und Wartungskonzepte | 301 |
| 4.11.3.1 | Verantwortlichkeiten | 301 |
| 4.11.3.2 | Vorgehensweise | 303 |
| 4.11.3.2.1 | Erfassung neuer Ausrüstungsgegenstände | 305 |
| 4.11.3.2.2 | Terminüberwachung | 305 |
| 4.11.3.2.3 | Durchführung der Wartung | 306 |
| 4.11.3.2.4 | Wartungsdokumentation | 307 |
| 4.11.3.2.5 | Rückmeldung und Abschluss der durchgeführten Wartung | 308 |
| 4.11.4 | Wartungsinhalt und -umfang | 308 |
| 4.11.5 | Kalibrierung im Rahmen der Wartung | 309 |
| 4.11.6 | Kalibrierung im GMP-Umfeld | 311 |
| 4.11.6.1 | Verantwortlichkeiten | 311 |
| 4.11.6.2 | Erfassung, Einstufung und Kennzeichnung | 311 |
| 4.11.6.3 | Festlegung der Kalibrier-Eckdaten | 313 |
| 4.11.6.4 | Terminüberwachung | 315 |
| 4.11.6.5 | Kalibrierdokumentation | 316 |
| 4.11.6.6 | Durchführung der Kalibrierung | 317 |
| 4.11.6.7 | Datenerfassung und Auswertung | 320 |
| 4.11.6.8 | Abschluss der Kalibrierung | 321 |
| 4.11.6.9 | Funktionsprüfungen und Prüfungen nach Arzneibuch | 322 |
| 4.12 | Validierung von Herstellungsprozessen | 322 |
| 4.12.1 | Validierung von Herstellungsprozessen – ein Überblick | 322 |
| 4.12.2 | Formalrechtliche Anforderungen an die Prozessvalidierung | 326 |
| 4.12.3 | Wertschöpfung durch Validierung | 326 |
| 4.12.4 | Voraussetzungen für die Prozessvalidierung | 327 |
| 4.12.5 | Prozessvalidierung – Planung | 330 |
| 4.12.6 | Prozessvalidierung – Aktivitäten | 330 |
| 4.12.7 | Prozessvalidierung – Risikoanalyse | 331 |
| 4.12.8 | Prospektive Prozessvalidierung – Vorgehensweise bei der Durchführung der Validierungsaktivitäten | 333 |
| 4.12.9 | Prospektive Prozessvalidierung – Kritische Prozessschritte | 335 |
| 4.12.10 | Prospektive Prozessvalidierung – Konsistenz | 337 |
| 4.12.11 | Prospektive Prozessvalidierung – Dokumente | 337 |
| 4.12.12 | Retrospektive Prozessvalidierung | 339 |
| 4.12.13 | Prozessvalidierung – Revalidierung | 340 |
| 4.13 | Validierung computerisierter Systeme | 341 |
| 4.13.1 | Begriffe und Definitionen nach GAMP 4.0 | 341 |
| 4.13.2 | Vorgehen nach dem V-Modell | 343 |
| 4.13.3 | DQ, IQ und OQ am Beispiel PLS | 348 |
| 4.13.3.1 | Festlegung der Anforderungen – DQ | 348 |
| 4.13.3.2 | Nachweis der korrekten Umsetzung – IQ, OQ | 351 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 4.13.4 | Abgrenzung automatisierter Systeme | 354 |
| 4.13.5 | Part 11 und seine Bedeutung für die Validierung | 356 |
| 5 | Integrierte Anlagenqualifizierung | 361 |
| 5.1 | GEP kontra GMP | 361 |
| 5.2 | Idealisierter Ablauf | 364 |
| 5.2.1 | Die Hauptprojektphasen | 364 |
| 5.2.2 | Planungsphase | 365 |
| 5.2.3 | Ausarbeitungsphase | 368 |
| 5.2.4 | Durchführungsphase | 370 |
| 5.2.5 | Übersicht Phasen der Qualifizierung | 374 |
| 6 | Outsourcing von Validierungsaktivitäten | 377 |
| 6.1 | Die Anbieter | 377 |
| 6.2 | Die Anforderungen an die Anbieter | 378 |
| 6.3 | Die Stärken und Schwächen der Anbieter | 380 |
| 6.4 | Die Abgrenzungsmatrix | 381 |
| 6.5 | Der optimale Qualifizierer | 383 |
| 7 | Change Control | 385 |
| 7.1 | Erhalt des validierten Zustandes | 385 |
| 7.2 | Abweichung oder Änderung | 386 |
| 7.3 | Formaler Ablauf Change Control | 387 |
| 7.4 | Startzeitpunkt und Arten Change Control | 390 |
| 7.5 | Qualitätskritische Änderungen | 392 |
| 7.6 | Change Control in der Praxis | 393 |
| 8 | Der Validierungsingenieur als neuer Beruf | 397 |
| 9 | Literatur | 399 |
| 10 | Verzeichnisse und Anlagen | 405 |
| 10.1 | Abbildungen | 405 |
| 10.2 | Anlage 1: GMP-Studie | 407 |
| | Anlage 2: Projektzeitplan | 414 |
| | Anlage 3: Validierungsmasterplan | 416 |
| | Anlage 4: Projektplan Qualifizierung | 420 |
| | Anlage 5: Projektplan Validierung | 422 |
| | Anlage 6: Qualifizierungsmatrix | 423 |
| | Anlage 7: Formblatt Risikoanalyse nach FMEA | 424 |
| | Anlage 8: Formblatt Risikoanalyse HACCP, Teil 1 | 425 |
| | Anlage 9: Formblatt Risikoanalyse HACCP, Teil 2 | 426 |
| | Anlage 10: Formblatt tabellarische Risikoanalyse, Variante 1 | 427 |
| | Anlage 11: Formblatt tabellarische Risikoanalyse, Variante 2 | 428 |
| | Anlage 12: Formblatt freie Risikoanalyse | 429 |

- Anlage 13: Bewertungsblatt Reinigung 432
- Anlage 14: GMP-Anforderungsliste 433
- Anlage 15: IQ-Plan Deckblatt 434
- Anlage 16: OQ-Plan Deckblatt 435
- Anlage 17: OQ-Plan Funktionsprüfprotokoll 436
- Anlage 18: PQ-Plan Deckblatt 439
- Anlage 19: Qualifizierungsbericht 440
- Anlage 20: Wartungsplan Musterformular 441
- Anlage 21: Wartungsplan Wartungsprotokoll 442
- Anlage 22: Messstellenverzeichnis Musterformular 443
- Anlage 23: Kalibrierungsplan Musterformular 444
- Anlage 24: Verantwortungsabgrenzung PLS-Validierung 446
- Anlage 25: Change Control Formblatt 447
- 10.3 Glossar 450
- Index 459**