

## 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

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
<b>3</b>	<b>Grundlagen der Validierung</b>	<b>67</b>
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
<b>4</b>	<b>Validierungs-„How-to-do“</b>	<b>89</b>
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
<b>5</b>	<b>Integrierte Anlagenqualifizierung</b>	<b>361</b>
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
<b>6</b>	<b>Outsourcing von Validierungsaktivitäten</b>	<b>377</b>
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
<b>7</b>	<b>Change Control</b>	<b>385</b>
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
<b>8</b>	<b>Der Validierungsingenieur als neuer Beruf</b>	<b>397</b>
<b>9</b>	<b>Literatur</b>	<b>399</b>
<b>10</b>	<b>Verzeichnisse und Anlagen</b>	<b>405</b>
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
	<b>Index</b>	459