

Inhaltsverzeichnis

Noch ausführlicher als dieses Gesamtinhaltsverzeichnis sind die Kapitelinhaltsverzeichnisse vor den einzelnen Kapitel 1 bis 23 und A bis L.

Die Autoren

Informationen

Glossar

Abkürzungen

Adressen

Behörden, Organisationen und Verbände

1 Qualitätsmanagementsysteme

1.A	Pharmazeutisches Qualitätsmanagementsystem	
1.A.1	Qualität als oberstes Ziel.....	1
1.A.2	Qualitätsmanagement in den Regelwerken.....	3
1.A.3	Definitionen.....	16
1.A.4	Organisation im Unternehmen.....	18
1.A.5	Verantwortung der Quality Unit.....	22
1.A.6	Verantwortung des Managements.....	25
1.B	Dokumentation des Qualitätsmanagementsystems	
1.B.1	Struktur eines Dokumentationssystems.....	2
1.B.2	GMP-Anforderungen an die Dokumentation.....	9
1.B.3	Qualitätsmanagementhandbuch.....	10
1.C	Elemente eines QM-Systems	
1.C.1	Ziele des Qualitätsmanagementsystems im Produktlebenszyklus.....	2
1.C.2	Überwachung von Prozessleistung und Produktqualität.....	11
1.C.3	Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (CAPA).....	14
1.C.4	Änderungsmanagement.....	25
1.C.5	Beanstandungen und Rückruf.....	30
1.C.6	Batch Record Review.....	39
1.C.7	Product Quality Review.....	41
1.C.8	Risikomanagement.....	44
1.C.9	Qualifizierung und Validierung.....	48

1.C.10	Qualifizierung von Lieferanten und Dienstleistern	53
1.C.11	Inspektionen.....	67
1.C.12	Schulung	72
1.D	Änderungskontrolle	
1.D.1	Grundlagen der Änderungskontrolle	1
1.D.2	Rechtliche Aspekte.....	4
1.D.3	Änderungen einer anzeigepflichtigen Tätigkeit oder Betriebsstätte.....	6
1.D.4	Einführung und Betrieb von Änderungskontrollsystemen	7
1.D.5	Dokumentation	14
1.E	Abweichungen	
1.E.1	Definition	1
1.E.2	Anforderungen	2
1.E.3	Ablauf.....	3
1.E.4	Verantwortlichkeiten.....	14
1.E.5	Fehleruntersuchungsbericht	15
1.E.6	Auswertungen	15
1.E.7	Überprüfung der Systemeffektivität.....	18
1.E.8	Schnittstellen zum CAPA-System	18
1.E.9	Beispiel.....	18
1.E.10	Zitate aus den Regelwerken	21
1.F	Informationsquellen	
2	Personal	
2.A	Arbeitsplatz- und Stellenbeschreibungen	
2.B	Anforderungen an das Personal	
2.B.1	Qualifikationsanforderungen.....	1
2.B.2	Gesundheitsaspekte und Arbeitsschutz.....	2
2.C	Öffentlich-rechtliche Funktionsträger	
2.C.1	Sachkundige Person (Qualified Person, QP)	1
2.C.2	Leitung der Herstellung.....	20
2.C.3	Leitung der Qualitätskontrolle.....	26
2.C.4	Stufenplanbeauftragter.....	32
2.C.5	Informationsbeauftragter	36
2.C.6	Pharmaberater	38

2.D Schulung

2.D.1 Zweck der Schulung 1

2.D.2 Verantwortung für die Schulung 2

2.D.3 Anforderungsprofile/Lernziele 2

2.D.4 Schulungsinhalte und Zielgruppen 3

2.D.5 Schulungsplanung 4

2.D.6 Durchführung 6

2.D.7 Überprüfung der Schulung und des Schulungssystems 12

2.D.8 Dokumentation 14

2.E Literaturverzeichnis

3 Räume

3.A Anforderungen aus Behördensicht

3.A.1 Anordnung und Ausgestaltung 2

3.A.2 Hygienekonzept 3

3.B Allgemeine Anforderungen

3.B.1 Lage, Verbindung zu anderen Räumen 1

3.B.2 Größe, Fläche, Höhe 2

3.B.3 Installation und Medienversorgung 4

3.B.4 Beleuchtung, Belüftung, Klimatechnik 4

3.B.5 Hygienische Konstruktion 4

3.B.6 Raumbuch und Layout 5

3.C Materialfluss, Personalfluss und Layout

3.C.1 Materialfluss 1

3.C.2 Personalfluss 4

3.C.3 Layout 4

3.D Raumklassen

3.D.1 Generelle GMP-Anforderungen an Räume 1

3.D.2 GMP-Anforderungen an Reinnräume: Reinheitsklassen 1

3.D.3 GMP-Anforderungen an Reinnräume: bauliche Ausführung 5

3.D.4 Raumspezifische Zuordnung der Luftreinheitsklassen 6

3.D.5 Reinheitszonenkonzepte 7

3.D.6 Umsetzung der GMP-Anforderungen 10

3.E Bauliche Elemente

3.E.1 Einleitung 1

3.E.2 Wand- und Deckensysteme 7

3.E.3 Türen und Fenster 26

3.E.4 Fußbodensysteme 31

3.F	Barriersysteme und Isolatoren	
3.F.1	Schutzkonzepte für höchste Sterilitätssicherheit	1
3.F.2	Pharmazeutische Isolatortechnologie	2
3.F.3	RABS-Technologie	8
3.F.4	Einsatzgebiete für RABS und Isolatoren	12
3.G	Haustechnik	
3.G.1	Grundlegende Anforderungen an die Installation	1
3.G.2	Heizung	2
3.G.3	Sanitär	3
3.G.4	Elektro-, Mess- und Regeltechnik.....	4
3.G.5	Qualifizierung.....	5
3.H	Prozessgase	
3.H.1	Qualitätsanforderungen.....	2
3.H.2	Erzeugung, Lagerung und Verteilung.....	4
3.H.3	Anforderungen an das Systemdesign.....	6
3.H.4	Qualifizierung und Monitoring.....	9
3.I	Lufttechnik	
3.I.1	Einleitung.....	1
3.I.2	Raumlufttechnische Systeme.....	3
3.I.3	Filter	11
3.I.4	Grundlagen für die Konzeption und Planung von raumlufttechnischen Systemen.....	22
3.I.5	Designkriterien für die Belüftung von Räumlichkeiten	25
3.I.6	Instandhaltung von raumlufttechnischen Anlagen.....	29
3.I.7	Werkbänke als sterile Einzelarbeitsplätze	47
3.J	Qualifizierung von Räumen und raumlufttechnischen Anlagen	
3.J.1	Ziele der Qualifizierung	1
3.J.2	Regulatorische und normative Grundlagen der Qualifizierung	3
3.J.3	Planung und Qualifizierung.....	3
3.J.4	Qualifizierungsmasterplan	5
3.J.5	Qualifizierungspläne und -berichte	6
3.J.6	Qualifizierungsschecklisten	7
3.J.7	Anforderungen an die Dokumentation.....	29
3.J.8	Requalifizierung	30
3.K	Monitoring raumlufttechnischer Anlagen	
3.K.1	Ziele des Prozessmonitorings	1
3.K.2	Datenmanagement im raumlufttechnischen Pharmamonitoring	1
3.K.3	Raumluft- und reinraumtechnische Daten.....	3
3.K.4	Risiken mikrobiologischer Datenerfassung.....	4

3.K.5	Warn- und Aktionsgrenzen	4
3.K.6	Betrieb und Instandhaltung	6

3.L Informationsquellen

3. Anhang 1 Berechnung von Kühllasten

3. Anhang 2 Berechnung von Wärmelasten

3. Anhang 3 Raumluftechnische Designkriterien für GMP-gerechte Produktionsräume „Sterile Formen“ und „Feste Formen“

4 Anlagen

4.A Einleitung

4.B Mechanische Komponenten

4.B.1	Konstruktions- und Montagematerialien	1
4.B.2	GMP-konforme Konstruktionsmerkmale	2
4.B.3	Elektrische und pneumatische Komponenten	3

4.C Leerkapitel

4.D Anlagensteuerung und Prozessleitsysteme

4.D.1	Grundlagen	1
4.D.2	Speicherprogrammierbare Steuerung (SPS)	6
4.D.3	Validierung von Anlagensteuerungen (SPS – speicherprogrammierbare Steuerung)	10
4.D.4	Prozessleitsysteme	27

4.E Technische Dokumentation

4.E.1	Einleitung	1
4.E.2	Anforderungen an die technische Dokumentation	2
4.E.3	GMP-gerechte technische Dokumentation	3
4.E.4	Verwaltung der technischen Dokumentation	10
4.E.5	Logbuch	13

4.F Kalibrierung

4.F.1	Kalibrierung als QS-System	1
4.F.2	Definitionen	4
4.F.3	Messstellen	6
4.F.4	Kalibrierungsintervalle	10
4.F.5	Kalibrierungshierarchie	13

4.F.6	Referenzgeräte.....	14
4.F.7	Ablauf der Kalibrierung	15
4.G	Instandhaltung	
4.G.1	Bedeutung der Instandhaltung im Unternehmen.....	1
4.G.2	GMP-gerechte Instandhaltung	3
4.G.3	Begriffe der Instandhaltung	4
4.G.4	Strategien zur Instandhaltung	7
4.G.5	Modell zur Einführung einer GMP-gerechten Instandhaltung	15
4.G.6	EDV-Systeme zur Unterstützung der Ablauforganisation	19
4.H	Reinigung von Anlagen	
4.H.1	Reinigungstechnologie	1
4.H.2	Reinigungsverfahren	2
4.H.3	CIP-Systeme	9
4.H.4	GMP-gerechte Gestaltung von CIP-Anlagen	14
4.H.5	Sprühköpfe zur Behälterreinigung.....	18
4.H.6	Messtechnik	20
4.I	Containment (Bedienerschutz) im Feststoffhandling	
4.I.1	Bedeutung.....	1
4.I.2	Containment-Einstufungen der Produkte.....	2
4.I.3	Arbeiten im Vollschutzanzug	8
4.I.4	Containmentsysteme	9
4.I.5	Containersysteme.....	17
4.I.6	Laminar-Flow, Glove-Box-Systeme (Isolatoren).....	20
4.I.7	Einwegtechnologien (Single Use Systems)	22
4.I.8	Probenahme bei der Inprozesskontrolle.....	28
4.I.9	Planung einer Containmentanlage	29
4.I.10	Containment an Apparaten	37
4.I.11	Containment-Schwachpunkte.....	38
4.I.12	Messung der Grenzwerte (AGW, OEL).....	41
4.J	Hygienedesign beim Einsatz von Feststoffen	
4.J.1	Einleitung.....	1
4.J.2	Oberflächen	3
4.J.3	Werkstoff Edelstahl.....	7
4.J.4	Verbindungen	12
4.J.5	Hebewerkzeuge und Rollenbahnen	24
4.J.6	Pneumatische Förderung	27
4.J.7	Dosiersysteme.....	29
4.J.8	Bühnen und Gestelle	31
4.J.9	Reinrauminstallationen	34
4.K	Informationsquellen	

5 Pharmawasser

5.A	Wasserqualitäten	
5.A.1	Trinkwasser als Ausgangswasser	2
5.A.2	Gereinigtes Wasser	4
5.A.3	Hochgereinigtes Wasser (HPW)	8
5.A.4	Wasser für Injektionszwecke (WFI)	12
5.B	Erzeugung von Pharmawasser	
5.B.1	Aufbereitungsanlagen	2
5.B.2	Vorbehandlung	5
5.B.3	Vollentsalzung	14
5.B.4	Umkehrosmose (Reverse Osmose, RO)	15
5.B.5	Elektrodeionisation (EDI)	21
5.B.6	Ultrafiltration (UF).....	23
5.B.7	Destillation	24
5.C	Verteilung und Lagerung von Pharmawasser	
5.C.1	Lagerungsarten	2
5.C.2	Verteilung	3
5.C.3	Planung und Auslegung	12
5.C.4	Verfahrenstechnische Ausrüstung	23
5.C.5	Anlagenausführung in PVDF	46
5.C.6	Messtechnik	49
5.C.7	Bildung von Biofilmen	63
5.C.8	Rouging	65
5.D	Qualifizierung von Wasseranlagen	
5.D.1	Einleitung	1
5.D.2	Risikoanalyse	3
5.D.3	Designqualifizierung	8
5.D.4	Installationsqualifizierung.....	17
5.D.5	Funktionsqualifizierung OQ	28
5.D.6	Übergabe an den Nutzer	37
5.D.7	Prozessvalidierung/Verfahrensqualifizierung (PQ)	44
5.D.8	Qualifizierungsbericht	50
5.E	Betrieb von Wasseranlagen	
5.E.1	Verfahren zur Verminderung von Keimzahlen	1
5.E.2	Wartungen an einer Wasseranlage	4
5.E.3	Kalibrierungen von Messsystemen	10
5.E.4	Änderungskontrolle	11
5.E.5	Requalifizierung	13
5.E.6	Außerbetriebnahme	14

5.F	Reindampfsysteme	
5.F.1	Physikalische Grundlagen.....	1
5.F.2	Qualitätsanforderungen an den Reindampf.....	3
5.F.3	Reindampferzeugung	5
5.F.4	Reindampfverteilsystem	9
5.G	Monitoring von pharmazeutischem Wasser	
5.G.1	Gesetzliche Anforderungen zum Wassermonitoring	1
5.G.2	Monitoringplan.....	2
5.G.3	Mikrobiologisches Wassermonitoring	5
5.H	Informationsquellen	
6	Qualifizierung	
6.A	Anforderungen aus Behördensicht	
6.A.1	Rechtliche Aspekte der Qualifizierung.....	1
6.A.2	Dokumentation der Qualifizierung	5
6.A.3	Designqualifizierung (Design Qualification, DQ)	5
6.A.4	Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)	9
6.A.5	Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)	10
6.A.6	Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)	12
6.A.7	Qualifizierung bestehender Anlagen („Altanlagenqualifizierung“)	13
6.A.8	Requalifizierung	15
6.B	Vorbereitung der Qualifizierung	
6.B.1	Ablauf der Qualifizierung.....	1
6.B.2	Qualifizierungsteam.....	6
6.B.3	Verantwortlichkeiten	6
6.B.4	Commissioning/Beschaffung	7
6.B.5	Risikoanalyse	7
6.C	Qualifizierungsdokumentation	
6.C.1	Qualifizierungsmasterplan	2
6.C.2	Qualifizierungsplan	4
6.C.3	Qualifizierungsbericht.....	10
6.D	Designqualifizierung (DQ)	
6.D.1	Lastenheft.....	2
6.D.2	Pflichtenheft	13
6.E	Installationsqualifizierung (IQ)	
6.E.1	Beispiele für IQ-Pläne	3
6.E.2	Beispiel: Wirbelschichtgerät	23

6.F	Funktionsqualifizierung (OQ)	
6.F.1	Beispiele für OQ-Pläne	3
6.F.2	Beispiel: Wirbelschichttrockner	12
6.G	Leistungsqualifizierung (PQ)	
6.H	Retrospektive Qualifizierung	
6.H.1	Risikoanalyse	1
6.H.2	Installationsqualifizierung	1
6.H.3	Funktionsqualifizierung	2
6.I	Review und Requalifizierung	
6.I.1	Inhalte eines Reviews	2
6.I.2	Dokumentation des Reviews	4
6.I.3	Aufrechterhaltung des qualifizierten Status.....	4
6.J	Qualifizierung durch externe Dienstleister	
6.J.1	Einbindung externer Kapazitäten („Berater“) in den Qualifizierungsprozess.....	2
6.J.2	Verlagerung von Teilen der Qualifizierungsaktivitäten an Ingenieurbüros	2
6.J.3	Verlagerung von Qualifizierungsaktivitäten zum Lieferanten.....	2
6.K	SOP „Qualifizierung von Anlagen und Geräten“	
6.K.1	Anlage 3 „Ablaufdiagramm Anlagenqualifizierung“	23
6.K.2	Anlage 4 „Checkliste zur Qualifizierung“	25
6.K.3	Anlage 5 „Qualifizierungsmatrix“	28
6.L	Informationsquellen	
7	Prozessvalidierung	
7.A	Anforderungen aus Behördensicht	
7.A.1	Regulative Aspekte	1
7.A.2	Grundsätze der Prozessvalidierung	9
7.A.3	Validierungsarten	15
7.A.4	Revalidierung	18
7.A.5	Dokumentation der Prozessvalidierung	20
7.A.6	Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	23
7.B	Validierung als Schlüsselement im QM-System	

7.C	Planung und generelle Vorgehensweise	
7.C.1	Validierungsarten	1
7.C.2	Voraussetzungen und Verantwortlichkeiten	8
7.C.3	Umfang der Prozessvalidierung	22
7.D	Validierungsdokumentation	
7.D.1	Aufbau und Archivierung	1
7.D.2	Validierungsmasterplan (Validierungsrahmenplan, VMP)	4
7.D.3	Validierungsplan	9
7.D.4	Validierungsbericht	20
7.D.5	Beispieldokumente	25
7.E	Die Prozessvalidierung im Produktlebenszyklus	
7.E.1	Qualität durch Design (Quality by Design)	3
7.E.2	Prozessanalytische Technologien	12
7.E.3	Erhaltung des validierten Zustands	20
7.E.4	Prozessvalidierung als dreistufiges Lebenszyklus-Modell	33
7.F	Informationsquellen	

8 Reinigungvalidierung

8.A	Anforderungen aus Behördensicht	
8.A.1	Anforderungen an das Reinigungsverfahren	1
8.A.2	Anforderungen an das Anlagendesign	6
8.A.3	Grundprinzipien der Reinigungsvalidierung	10
8.A.4	Rechtliche Aspekte der Reinigungsvalidierung	11
8.A.5	Wesentliche Aspekte einer Risikoanalyse	12
8.A.6	Durchführung der Reinigungsvalidierung	15
8.A.7	Änderungskontrolle und Revalidierung	22
8.B	Reinigungsverfahren	
8.B.1	Einflussfaktoren	1
8.B.2	Entwicklung und Optimierung von Reinigungsverfahren	2
8.B.3	Erstellung von Reinigungsanweisungen	8
8.B.4	Besonderheiten bei der Validierung manueller und automatisierter Reinigungsverfahren	12
8.C	Masterplan Reinigungsvalidierung	
8.D	Festlegung des Validierungsumfangs	
8.D.1	Identifizierung der kritischen Substanzen	1
8.D.2	Festlegung der ausrüstungsspezifischen Validierungspläne	6

8.E	Akzeptanzkriterien und Grenzwertberechnung	
8.E.1	Grenzwertberechnung für Wirkstoffrückstände.....	1
8.E.2	Grenzwertberechnung für Reinigungsmittelrückstände.....	11
8.E.3	Grenzwertfestlegung für den mikrobiellen Status.....	13
8.F	Probenahmeverfahren	
8.F.1	Wischtest (Swab-Test).....	1
8.F.2	Spültest (Rinse-Test).....	4
8.F.3	Sonstige Verfahren.....	8
8.F.4	Auswahl des geeigneten Verfahrens.....	9
8.F.5	Mikrobiologische Untersuchung von Oberflächen.....	10
8.G	Analysenverfahren	
8.G.1	Anforderungen an die Methodvalidierung.....	1
8.G.2	Analysenverfahren für Wirkstoffrückstände.....	10
8.G.3	Analysenverfahren für Reinigungsmittelrückstände.....	10
8.G.4	Bestimmung des Gesamtorganischen Kohlenstoffs (Total Organic Carbon, TOC).....	15
8.H	Dokumentation	
8.H.1	Validierungsplan.....	1
8.H.2	Validierungsbericht.....	4
8.H.3	Kombination aus Validierungsplan und Validierungsbericht.....	5
8.H.4	Sonstige Dokumente.....	7
8.I	Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	
8.I.1	Änderungskontrolle (Change Control).....	3
8.I.2	Revalidierung.....	4
8.I.3	Neue Produkte und Ausrüstungen.....	9
8.I.4	Abweichungen.....	12
8.J	Dokumentation zur Reinigungsvalidierung (Beispiel)	
8.K	Informationsquellen	
9	Computervalidierung	
9.A	Einleitung und Begriffe	
9.B	Rechtliche Aspekte	
9.B.1	Deutschland.....	1
9.B.2	Europa.....	2
9.B.3	USA.....	5

9.B.4	PIC/S.....	6
9.B.5	Elektronische Unterschrift und elektronische Aufzeichnungen.....	7
9.B.6	ISPE GAMP®5 – Good Automated Manufacturing Practice.....	8
9.C	System-Lebenszyklus	
9.C.1	Das „V-Modell“	2
9.C.2	Softwareentwicklung	5
9.C.3	Konfiguration und Anpassung (Customization).....	7
9.D	Systemklassifizierung und Risikomanagement	
9.D.1	Systemklassifizierung nach ISPE GAMP®5	1
9.D.2	Risikomanagement	6
9.E	Validierung computergestützter Systeme	
9.E.1	Validierungsorganisation	2
9.E.2	Validierungsplan	4
9.E.3	Spezifikationen (Lasten-/Pflichtenheft)	8
9.E.4	Unit-, Integrations-, System- und Akzeptanztests	10
9.E.5	Validierungsbericht	16
9.E.6	Datenmigration und Inbetriebnahme	17
9.E.7	Beispiele	18
9.E.8	Retrospektive Betrachtung von Altsystemen.....	26
9.F	Betrieb computergestützter Systeme	
9.F.1	Systembeschreibungen.....	1
9.F.2	Anwenderschulung.....	1
9.F.3	Arbeitsanweisungen (SOPs).....	2
9.F.4	Zugangsberechtigungen und Sicherheit (Virenschutz)	2
9.F.5	Datensicherung (Backup) und Archivierung	4
9.F.6	Notfallpläne	6
9.F.7	Änderungs- und Fehlermeldewesen	6
9.F.8	Periodische Überprüfung	9
9.F.9	Stilllegung von computergestützten Systemen.....	10
9.G	Externe Dienstleister	
9.G.1	Verlagerung von Tätigkeiten	1
9.G.2	Dienstleistungsvertrag (Service Level Agreement)	2
9.G.3	Bewertung von Lieferanten und Dienstleistern	8
9.H	Informationsquellen	

10 Hygiene

10.A	Betriebshygiene	
10.A.1	Begriffsbestimmungen.....	1
10.A.2	Grundlagen in den Regelwerken.....	1
10.A.3	Organisatorische Grundlagen.....	2
10.A.4	Verantwortlichkeiten.....	2
10.A.5	Kontaminationsquellen.....	3
10.A.6	Raumklassen und Schleusenkonzepte.....	4
10.B	Personalhygiene	
10.B.1	Bekleidung.....	1
10.B.2	Verhaltensregeln.....	24
10.B.3	Händedesinfektion.....	29
10.B.4	Gesundheitsüberwachung.....	32
10.B.5	Hygieneschulung.....	39
10.B.6	Muster-SOPs zur Personalhygiene.....	49
10.C	Produktionshygiene	
10.C.1	Kontaminationsquellen.....	4
10.C.2	Reinigung.....	20
10.C.3	Desinfektion.....	29
10.C.4	Zitate aus den Regelwerken.....	36
10.C.5	Muster-SOP „Reinigung und Desinfektion“.....	42
10.D	Hygieneplan	
10.D.1	Organisation der Raumreinigung.....	1
10.D.2	Dokumentation.....	6
10.D.3	Periodische Bewertung.....	8
10.D.4	Zitate aus den Regelwerken.....	8
10.E	Mikrobiologisches Monitoring	
10.E.1	Kontaminationsquellen.....	2
10.E.2	Grenzwerte.....	5
10.E.3	Materialien und Methoden.....	12
10.E.4	Probenahme.....	17
10.E.5	Mikrobiologische Untersuchung von Luft.....	26
10.E.6	Mikrobiologische Untersuchung von Oberflächen und Personal.....	30
10.E.7	Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen.....	32
10.E.8	Keimidentifizierung.....	35

10.F	Partikelmonitoring	
10.F.1	Anforderungen an nicht sterile Herstellungsbereiche.....	1
10.F.2	Anforderungen an Reineräume	2
10.F.3	Klassifizierung und Monitoring	4
10.F.4	Messtechnik	6
10.G	Informationsquellen	
11	Produktion	
11.A	GMP im Produktionsablauf	
11.B	Einwaage	
11.B.1	Prinzipien und Verfahren	1
11.B.2	Anforderung an Räume	8
11.B.3	Anforderung an Waagen.....	12
11.B.4	Ablauf des Einwaageprozesses.....	26
11.B.5	Einwaageprotokoll	31
11.C	Kennzeichnung	
11.C.1	Allgemeine Anforderungen	1
11.C.2	Umgang mit Etiketten.....	2
11.C.3	Kennzeichnung von Ausgangsmaterialien	4
11.C.4	Kennzeichnung von Anlagen, Geräten und Behältnissen	7
11.C.5	Kennzeichnung von Räumen	12
11.C.6	Kennzeichnung von Produkten.....	13
11.D	Inprozesskontrolle	
11.D.1	Ziele	1
11.D.2	Verantwortlichkeiten und Organisation.....	2
11.D.3	Durchführung	4
11.D.4	Inprozesskontrollen im Rahmen des Qualitätsmanagements	17
11.D.5	Muster-SOP „Inprozesskontrollen“	21
11.D.6	Zitate aus den Regelwerken	28
11.E	Vermeidung von Kreuzkontamination	
11.E.1	Ursachen für Kreuzkontaminationen	2
11.E.2	Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen	10
11.E.3	Herstellung kritischer Produkte.....	11
11.E.4	Zitate aus den Regelwerken	13

11.F	Nacharbeitungen	
11.F.1	Definitionen.....	1
11.F.2	Allgemeines	2
11.F.3	Bearbeitung von zurückgewiesenen Produkten	4
11.F.4	Bearbeitung von zurückgegebener Ware	7
11.F.5	Bearbeitung von nicht zurückgewiesenen Produkten	8
11.F.6	Zitate aus den Regelwerken	9
11.G	Lager	
11.G.1	Lagerhaltung.....	1
11.G.2	Lagerbereiche	7
11.G.3	Lagerungsbedingungen	14
11.G.4	Wareneingang	21
11.G.5	Identifizierung mittels Material- und Chargennummern	24
11.G.6	Prospektive Qualifizierung eines Kühllagers	29
11.G.7	Retrospektive Qualifizierung eines Kühllagers	56
11.G.8	Zitate aus den Regelwerken	61
11.H	Versand und Transport	
11.H.1	Einleitung	1
11.H.2	Regulatorische Grundlagen zum Transport.....	5
11.H.3	Transportbedingungen	13
11.H.4	Transportgebinde.....	21
11.H.5	Transportarten.....	31
11.H.6	Monitoring	41
11.H.7	Validierung einer Kühlkette	45
11.H.8	Qualifizierung von Speditionen	56
11.I	Informationsquellen	
12	Sterilproduktion	
12.A	Einleitung	
12.A.1	Herstellung im Endbehältnis sterilisierbarer Produkte.....	4
12.A.2	Herstellung unter aseptischen Bedingungen	4
12.A.3	Sterilisationsverfahren	7
12.A.4	GMP-Regelwerke	7
12.B	Schleusenkonzepte	
12.B.1	Personalschleuse im reinen Bereich	2
12.B.2	Materialschleusen	9

12.C	Herstellung im Endbehältnis sterilisierbarer Produkte	
12.C.1	Einleitung.....	1
12.C.2	Herstellung eines Chargenansatzes.....	7
12.C.3	Waschprozesse	18
12.C.4	Abfüllung	23
12.C.5	Validierung.....	29
12.D	Sterilisationsverfahren	
12.D.1	Einleitung.....	1
12.D.2	Normativer Hintergrund zur Sterilisation	2
12.D.3	Sterilisationsmethoden	4
12.D.4	Dampfsterilisation	5
12.D.5	Heißluftsterilisation.....	20
12.D.6	Strahlensterilisation	27
12.E	Aseptische Herstellung	
12.E.1	Räumliche Voraussetzungen	3
12.E.2	Umfeldüberwachung (Monitoring).....	4
12.E.3	Personal	5
12.E.4	Sterilfiltration.....	7
12.E.5	Validierung aseptischer Herstellung (Nährmedienabfüllungen, Media Fill)	19
12.F	Gefriertrocknung (Lyophilisation)	
12.F.1	Einleitung.....	1
12.F.2	Rechtliche Grundlagen	2
12.F.3	Verfahrenstechnische Grundlagen.....	3
12.F.4	Räumliche Voraussetzungen	8
12.F.5	Qualifizierung einer Gefriertrocknungsanlage	9
12.F.6	Validierung des Gefriertrocknungsprozesses.....	13
12.F.7	Validierung der aseptischen Herstellung (Media Fill).....	17
12.G	Prüfungen steriler Produkte	
12.G.1	Prüfung auf Sterilität.....	1
12.G.2	Prüfung auf bakterielle Endotoxine	23
12.G.3	Prüfung auf Dichtigkeit und Partikel	39
12.H	Informationsquellen	

13 Verpackung

13.A Verpackungsmaterial

13.A.1	Verantwortlichkeiten.....	2
13.A.2	Inhalte.....	3
13.A.3	Materialien.....	4
13.A.4	Schutz vor Arzneimittelfälschungen.....	7
13.A.5	Packmittelprüfung.....	8

13.B Verpackungsprozess

13.B.1	Bereitstellung von Verpackungsmaterial.....	3
13.B.2	Linienabnahme (Line clearance).....	4
13.B.3	Kennzeichnung.....	7
13.B.4	Kontrollfunktionen.....	7
13.B.5	Freigabe zur Produktion.....	11
13.B.6	Inprozesskontrolle.....	21
13.B.7	Reinigung von Primärbehältnissen.....	29
13.B.8	Etikettieren.....	29
13.B.9	Variable Daten.....	30
13.B.10	Bedruckungen.....	32
13.B.11	Bilanzierung.....	33
13.B.12	Sicherheitsaspekte.....	36
13.B.13	Abschluss eines Verpackungsvorgangs.....	36

13.C Qualifizierung einer Verpackungslinie

13.C.1	Masterqualifizierungsplan.....	2
13.C.2	Designqualifizierung (DQ).....	13
13.C.3	Installationsqualifizierung (IQ).....	36
13.C.4	Funktionsqualifizierung (OQ).....	53
13.C.5	Leistungsqualifizierung (PQ).....	74

13.D Informationsquellen

14 Qualitätskontrolle

14.A Probenahme

14.A.1	Anforderungen.....	2
14.A.2	Probenahmearten.....	4
14.A.3	Durchführung.....	7
14.A.4	Mikrobiologische Probenahme.....	11

14.B	Substanzen im Labor	
14.B.1	Reagenzien.....	1
14.B.2	Standards und Referenzsubstanzen	6
14.C	Geräte im Labor	
14.C.1	Qualifizierung von Geräten im Labor	1
14.C.2	Beispiele zur Qualifizierung.....	19
14.C.3	Geräteverwaltung.....	33
14.C.4	Kalibrierung von Geräten im Labor.....	36
14.C.5	Beispiele zur Kalibrierung	43
14.C.6	Wartung.....	48
14.D	Validierung analytischer Methoden	
14.D.1	Regulatorische Anforderungen	1
14.D.2	Arten von Analysemethoden	1
14.D.3	Voraussetzungen für die Validierung	2
14.D.4	Validierungsparameter	2
14.D.5	Systemeignungstest (system suitability testing)	13
14.D.6	Akzeptanzkriterien	14
14.D.7	Dokumentation	15
14.D.8	Revalidierung	17
14.D.9	Methodentransfer.....	17
14.E	Stabilitätsprüfungen	
14.E.1	Richtlinien zu Stabilitätsprüfungen.....	2
14.E.2	Einlagerung und Lagerungsbedingungen.....	3
14.E.3	Prüfungen.....	11
14.E.4	Reduktion des Prüfumfanges	20
14.E.5	Kennzeichnung.....	24
14.E.6	Stabilitätsprüfung in der Marktphase	26
14.E.7	Festlegen von Nachkontrollfristen für Wirkstoffe und Verwendbarkeitsfristen für Fertigarzneimittel.....	38
14.E.8	Statistische Auswertung.....	41
14.F	Mikrobiologische Untersuchungen	
14.F.1	Gesamtkeimzahl.....	2
14.F.2	Spezifizierte Mikroorganismen	23
14.F.3	Untersuchungsfrequenzen	42
14.F.4	Sonstige Untersuchungen.....	46
14.F.5	Mikrobiologische Prüfung pflanzlicher Arzneimittel zum Einnehmen.....	51

14.G	Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS)	
14.G.1	Bedeutung	1
14.G.2	Begriffsbestimmungen.....	3
14.G.3	Beispiel zum Umgang mit einem OOS-Resultat.....	6
14.G.4	Trendverfolgung.....	12
14.G.5	FDA Guidance	12
14.H	Dokumentation der Rohdaten	
14.H.1	Allgemeine Anforderungen.....	2
14.H.2	Dokumentationssystem mit Einzelblättern	3
14.I	Labor-Informationsmanagement-Systeme (LIMS)	
14.I.1	Grundlagen.....	1
14.I.2	Spezifikationsphase	3
14.I.3	Risikobewertung.....	7
14.I.4	Verifizierungsphase	9
14.I.5	Betrieb eines LIMS.....	13
14.I.6	Periodischer Review	13
14.I.7	Papierlose Dokumentation und LIMS	13
14.J	Freigabe	
14.J.1	Zweck der Freigabe	1
14.J.2	Verantwortlichkeiten.....	4
14.J.3	Arzneimittelrechtliche Voraussetzungen	6
14.J.4	Freigabeverfahren.....	8
14.J.5	Einfuhr und Freigabe.....	13
14.J.6	Dokumentation der Freigabe	17
14.K	Arzneibücher	
14.K.1	Aufbau von Arzneibüchern.....	1
14.K.2	Allgemeine Überlegungen.....	2
14.K.3	Erarbeitung von Monographien	3
14.K.4	Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.).....	4
14.K.5	Das Britische Arzneibuch (BP)	7
14.K.6	Das US-Amerikanische Arzneibuch (USP).....	10
14.K.7	Das Japanische Arzneibuch (JP)	13
14.K.8	Das Internationale Arzneibuch (Ph. Int.).....	14
14.K.9	Harmonisierung.....	16
14.L	Informationsquellen	

15 Dokumentation

15.A	Anforderungen aus Behördensicht	
15.A.1	Grundsätze der Dokumentation	1
15.A.2	GMP-relevante Dokumente	2
15.A.3	Dokumentenmanagementsysteme.....	6
15.A.4	Erstellung von Dokumenten.....	9
15.A.5	Lenkung und Kontrolle von Dokumenten.....	25
15.B	GMP-gerechte Dokumentation	
15.B.1	Handschriftliche Eintragungen.....	1
15.B.2	Archivierung	2
15.B.3	Muster-SOP „GMP-gerechte Dokumentation“	3
15.C	Chargendokumentation	
15.C.1	Herstellungsanweisung/-protokoll	3
15.C.2	Verpackungsanweisung und -protokoll	25
15.C.3	Elektronische Chargendokumentation.....	26
15.C.4	Prüfungsanweisung und -protokoll	29
15.C.5	Batch Record Review	33
15.D	Arbeitsanweisungen (SOPs)	
15.D.1	Erstellen	2
15.D.2	Genehmigen und Inkraftsetzen	6
15.D.3	Schulung	7
15.D.4	Anwenden	8
15.D.5	Überprüfen	8
15.D.6	Ändern	9
15.D.7	Außerkräftsetzen.....	9
15.D.8	Verwalten	9
15.D.9	Archivieren	11
15.D.10	Beispiel-SOP „Erstellung und Verwaltung von Arbeitsanweisungen“	11
15.E	Site Master File	
15.E.1	Einleitung.....	1
15.E.2	Historie.....	1
15.E.3	Schwerpunkte der Aktualisierung	2
15.E.4	Regulatorische Anforderungen	3
15.E.5	Vorgaben zu Aufbau, Inhalten und Umfang.....	3

15.F	Product Quality Review und Annual Product Review	
15.F.1	Product Quality Review (PQR).....	2
15.F.2	Annual Product Review (APR).....	3
15.F.3	Vergleich APR und PQR.....	3
15.F.4	Anforderungen an den Inhalt.....	4
15.F.5	Datenquellen.....	8
15.F.6	Erstellung des Reviews.....	14
15.F.7	Musterdokumente.....	21
15.G	Informationsquellen	
16	Forschung und Entwicklung	
16.A	Rahmenbedingungen und gesetzliche Anforderungen	
16.A.1	GMP als Life Cycle Concept.....	1
16.A.2	Lassen die GMP-Anforderungen eine effiziente Arzneimittelentwicklung zu?.....	2
16.A.3	Qualitätsmanagement in der Entwicklung.....	4
16.A.4	Besondere Rahmenbedingungen in der Entwicklung.....	5
16.B	Entwicklungsphasen und GMP-Anforderungen	
16.B.1	Präklinische und klinische Entwicklungsphasen.....	2
16.B.2	Formulierungsentwicklung.....	6
16.B.3	Analytische Entwicklung.....	9
16.B.4	Herstellung und Prüfung von Stabilitätsmustern.....	14
16.B.5	Verpackungsentwicklung.....	18
16.B.6	Prozessentwicklung.....	21
16.B.7	Reinigungsverifizierung und Reinigungsvalidierung.....	24
16.B.8	Prozessoptimierung: Schaffung der Grundlagen für die Prozessvalidierung.....	27
16.B.9	Scale-up in den Technikums- und Produktionsmaßstab.....	31
16.B.10	Übergabe an andere Produktionsstätten.....	34
16.C	Schnittstellen zu GLP und GCP	
16.C.1	GLP – Gute Laborpraxis.....	1
16.C.2	GCP – Gute Klinische Praxis.....	5
16.C.3	Schnittstellen zwischen dem GMP- und dem GCP-regulierten Bereich.....	13
16.D	Herstellung und Kontrolle klinischer Prüfpräparate	
16.D.1	Voraussetzungen für die Genehmigung von klinischen Prüfungen.....	1
16.D.2	Herstellung von Prüf- und Vergleichspräparaten.....	2
16.D.3	Verpackung und Etikettierung.....	9

16.D.4	Kontrolle und Freigabe von Prüfpräparaten.....	16
16.D.5	Lagerung und Versand klinischer Prüfpräparate	19
16.D.6	Rückgabe, Rückruf und Vernichtung von Prüfpräparaten.....	20
16.E	Dokumentation und Erfassung von Änderungen in der Entwicklung	
16.E.1	Dossier der Produktspezifikationen	1
16.E.2	GMP-pflichtige Dokumente der Entwicklung	2
16.E.3	Archivierungsfristen.....	4
16.E.4	Change Control – Erfassung und Bewertung von Änderungen.....	6
16.F	Development Report	
16.G	Informationsquellen	
17	Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag	
17.A	Herstellung im Lohnauftrag	
17.A.1	Einleitung.....	1
17.A.2	Gründe für die Herstellung im Lohnauftrag	3
17.A.3	Rechtliche Grundlagen	4
17.A.4	Auswahl eines Lohnherstellers	5
17.A.5	Vertrag	9
17.A.6	Aufgabenteilung zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer	12
17.A.7	SOP zur Vergabe von Lohnaufträgen	20
17.B	Prüfung im Lohnauftrag	
17.B.1	Einführung.....	1
17.B.2	Rechtliche Grundlagen	2
17.B.3	Welche Prüfungen dürfen vergeben werden?.....	7
17.B.4	Wahl des Auftragslabors	8
17.B.5	Audit	11
17.B.6	Verantwortungsabgrenzungsvertrag (VAV)	17
17.B.7	Übergabe der Prüfungen an das Auftragslabor	20
17.C	Verträge	
17.C.1	Geheimhaltungsvereinbarung	2
17.C.2	Kaufmännischer Vertrag.....	6
17.C.3	Rahmenvertrag für die Herstellung und Qualitätskontrolle im Lohnauftrag	13
17.C.4	Vertrag für die Prüfung im Lohnauftrag	28
17.D	Informationsquellen	

18 Audits und Inspektionen

18.A	Grundsätze	
18.A.1	Begriffe	1
18.A.2	Rechtliche Aspekte.....	3
18.A.3	Anlässe für Audits.....	3
18.A.4	Kernforderungen an Audits.....	4
18.B	Organisation von Audits	
18.B.1	Überblick.....	1
18.B.2	Auditziele und -umfang	2
18.B.3	Auditplanung.....	3
18.B.4	Verantwortlichkeiten und Ressourcen	6
18.B.5	Überprüfung und Verbesserung des Auditsystems	6
18.C	Auditdurchführung	
18.C.1	Überblick.....	1
18.C.2	Vorbereitung von Audits	1
18.C.3	Auditteams	10
18.C.4	Auditverfahren	10
18.C.5	Tätigkeiten vor Ort	15
18.C.6	Auditbericht	25
18.C.7	Korrektur und Vorbeugemaßnahmen	25
18.D	Qualifikation von GMP-Auditoren	
18.D.1	Rechtliche Anforderungen.....	1
18.D.2	Merkmale der Handlungskompetenz	3
18.D.3	Überprüfung und Aufrechterhaltung der Qualifikation.....	8
18.E	Behördeninspektionen	
18.E.1	Zweck der Behördeninspektion	1
18.E.2	Zuständigkeiten für Behördeninspektionen	3
18.E.3	Rechtsgrundlagen.....	8
18.E.4	Verfahrensanweisungen für die Inspektion.....	15
18.E.5	Inspektionsarten im GMP-Bereich	20
18.E.6	Inspektionsjahresplanung.....	23
18.E.7	Inspektionsvorbereitung	25
18.E.8	Ankündigung von Inspektionen	26
18.E.9	Durchführung von Inspektionen	27
18.E.10	Inspektionsbericht	35
18.E.11	Befugnisse der Inspektoren	35
18.E.12	Maßnahmen bei der Feststellung von Verstößen	37
18.E.13	Qualifikation und Schulung von Inspektoren	40

18.F	Selbstinspektionen	
18.F.1	Allgemeines	1
18.F.2	Inspektionsfelder	3
18.F.3	Inspektionshäufigkeit.....	5
18.F.4	Inspektoren	6
18.F.5	Durchführung	7
18.F.6	Dokumentation	10
18.F.7	Auswertung	16
18.F.8	Zitate aus den Regelwerken	19
18.G	Inspektion von Lieferanten	
18.G.1	Zweck der Inspektion von Lieferanten	1
18.G.2	Durchführung der Inspektion von Lieferanten.....	2
18.H	Lieferantenqualifizierung	
18.H.1	Regulatorische Anforderungen	1
18.H.2	Anwendungsgebiete.....	3
18.H.3	Ziele der Lieferantenqualifizierung	4
18.H.4	Lebenszyklus der Lieferantenbeziehung	5
18.H.5	Beispiel für eine Risikobewertung	25
18.H.6	Zitate aus den Regelwerken	37
18.I	Informationsquellen	
18.J	Fragenkatalog zur Vorbereitung auf Inspektionen	
19	Risikomanagement	
19.A	Einführung	
19.A.1	Ziele und Vorteile des Risikomanagements	1
19.A.2	Regulatorisches Umfeld	4
19.A.3	Ziele von Industrie und Behörden	12
19.A.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	13
19.B	Der Risikomanagementprozess	
19.B.1	Risikofelder	1
19.B.2	Voraussetzungen	3
19.B.3	Nutzen von Wissen und Erfahrung	4
19.B.4	Berücksichtigung manueller Tätigkeiten	5
19.B.5	Elemente des Risikomanagements	5
19.B.6	Implementierung des Risikomanagements	7

19.C	Risikomanagement- und Qualitätsmanagementsystem	
19.C.1	Anwendung von Risikomanagement auf das QM-System	2
19.C.2	Implementierung von Risikomanagement über das QM-System am Beispiel Prozessvalidierung.....	6
19.D	Methoden und Hilfsmittel des Risikomanagements	
19.E	Grundlegende Verfahren zur Einrichtung eines Risikomanagements	
19.E.1	Informelle Methode.....	1
19.E.2	Prozessübersichten (Process Mapping).....	2
19.E.3	Fischgrät-Diagramme (Ishikawa-Methode)	5
19.F	Fehlerbaumanalyse (Fault Tree Analysis, FTA)	
19.F.1	Ziele und Anwendungsbereiche	1
19.F.2	Voraussetzungen	2
19.F.3	Durchführung	2
19.F.4	Vor- und Nachteile	4
19.G	Failure Mode Effects Analysis (FMEA)	
19.G.1	Ziele und Anwendungsbereiche	2
19.G.2	Durchführung	3
19.G.3	Implementierung der FMEA im Unternehmen.....	18
19.G.4	Vor- und Nachteile	20
19.G.5	Anwendungsbeispiel einer modifizierten (vereinfachten) FMEA.....	24
19.H	Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)	
19.H.1	Ziele und Anwendungsbereiche	1
19.H.2	Voraussetzungen	3
19.H.3	Durchführung	3
19.H.4	Vor- und Nachteile	8
19.H.5	Anwendungsbeispiel	10
19.I	Informationsquellen	

20 Wirkstoffproduktion

20.A	Wirkstoffe	
20.A.1	Einleitung.....	1
20.B	Qualitätsmanagement	
20.B.1	Verantwortlichkeiten der Qualitätssicherung und der Produktion.....	1
20.B.2	Selbstinspektion.....	3
20.B.3	Überprüfung der Produktqualität (Product Quality Review).....	4
20.C	Personal	
20.C.1	Personalhygiene.....	2
20.D	Gebäude und Anlagen	
20.D.1	Allgemeines	1
20.D.2	Betriebsmittel.....	4
20.D.3	Wasser	5
20.D.4	Weitere Anforderungen	7
20.E	Prozessausrüstung	
20.E.1	Allgemeines	1
20.E.2	Reinigung, Wartung und Kalibrierung	1
20.E.3	Computergestützte Systeme.....	3
20.F	Dokumentationen und Aufzeichnungen	
20.F.1	Dokumentationssysteme und Spezifikationen.....	1
20.F.2	Aufzeichnungen zur Ausrüstungsreinigung und Verwendung.....	3
20.F.3	Aufzeichnungen zu Rohmaterialien, Zwischenprodukten, Wirkstoff-Etikettier- und Verpackungsmaterialien	4
20.F.4	Chargendokumentation.....	5
20.F.5	Prüfdokumentation.....	7
20.F.6	Überprüfung der Chargenherstellungs- und -prüfdokumentation.....	8
20.G	Materialmanagement	
20.G.1	Probenahme und Quarantäne	1
20.G.2	Lagerung.....	3

20.H	Produktion und Inprozesskontrollen	
20.H.1	Einstufung in kritische und nichtkritische Prozessparameter	1
20.H.2	Produktionsaktivitäten	2
20.H.3	Abweichungen während der Produktion	4
20.H.4	Zeitbegrenzungen	7
20.H.5	Inprozessprobenahme und -kontrollen	7
20.H.6	Mischen von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen	8
20.H.7	Kontaminationskontrolle	10
20.I	Verpackung und Kennzeichnung zur Identifikation von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	
20.I.1	Verpackungsmaterialien	1
20.I.2	Vergabe und Kontrolle von Etiketten	2
20.I.3	Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge	2
20.J	Lagerung und Vertrieb	
20.K	Laborkontrollen	
20.K.1	Analysenzertifikate	2
20.K.2	Stabilitätsmonitoring bei Wirkstoffen	3
20.K.3	Festlegen von Verfalls- und Nachkontrollfristen	3
20.K.4	Rückstellmuster	3
20.L	Validierung	
20.L.1	Qualifizierung/Computersystemvalidierung	3
20.L.2	Prozessvalidierung	3
20.L.3	Reinigungsvalidierung	4
20.L.4	Validierung von Analysemethoden	10
20.L.5	Revalidierung	11
20.M	Änderungskontrolle	
20.N	Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien	
20.N.1	Deklaration des zurückgewiesenen Materials	1
20.N.2	Verwendung des zurückgewiesenen Materials	1
20.N.3	Aufarbeitung (Reprocessing)	2
20.N.4	Umarbeitung (Reworking)	4
20.N.5	Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln	5
20.N.6	Retouren	5
20.O	Beanstandungen und Rückrufe	
20.P	Lohnhersteller (einschließlich Labors)	

20.Q	Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer	
20.Q.1	Anforderungen an Händler	1
20.Q.2	Umgang mit Beanstandungen, Rückrufen und Retouren	3
20.R	Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mithilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden	
20.R.1	Zellbankwartung und -protokollierung.....	2
20.R.2	Zellkultur/Fermentation.....	3
20.R.3	Ernte, Isolation und Reinigung	4
20.R.4	Schritte zur Virusbeseitigung und Inaktivierung	5
20.S	Wirkstoffe für klinische Prüfungen	
20.S.1	Laborkontrollen.....	3

20.T	Informationsquellen	
-------------	----------------------------	--

21 Biotechnologie

21.A	Einleitung	
21.A.1	Biotechnologische Produkte	1
21.A.2	GMP-Anforderungen	4
21.A.3	Besonderheiten biotechnologischer Prozesse.....	7
21.B	Produktion	
21.B.1	Typischer Ablauf einer biotechnologischen Produktion.....	1
21.B.2	Zellbänke	4
21.B.3	Prozess- und Reinigungsvalidierung	7
21.B.4	Einsatzstoffe.....	11
21.B.5	Verpackung und Transport	15
21.B.6	Maßnahmen der Virussicherheit	16
21.B.7	Reinraumkonzepte für die biotechnologische Produktion	19
21.B.8	Einweganlagen	21
21.C	Qualitätskontrolle	
21.C.1	Produktanalytik	2
21.C.2	Validierung biotechnologischer Methoden	5
21.C.3	Analytik bei Zellbänken	7
21.C.4	Nachweis der Virussicherheit	10
21.C.5	Nährmedienanalytik	11
21.C.6	Rückstellmuster für Inprozesskontrollen	11

21.D	Qualitätssicherung in der Biotechnologie	
21.D.1	Allgemein	1
21.D.2	Verantwortlichkeiten	1
21.D.3	Personal.....	2
21.D.4	Änderungsmanagement	3
21.D.5	Scale-up und Prozesstransfer	6
21.D.6	Abweichungen	8
21.D.7	Beanstandungen und Rückrufe.....	10
21.D.8	Überprüfung der Produktqualität (Product quality review)	10
21.D.9	Selbstinspektion	10
21.D.10	Qualifizierung von Lieferanten und Lohnherstellern	10
21.E	Biotechnologische Prüfpräparate	
21.E.1	Regulatorische Grundlagen.....	1
21.E.2	Entwicklung des Herstellprozesses und der Analytik.....	4
21.E.3	Expressionskonstrukt und Zellbanken	6
21.E.4	Virussicherheit klinischer Prüfpräparate	6
21.E.5	Umgang mit Prozessänderungen	7
21.E.6	Stabilitätsdaten	8
21.E.7	Frühe klinische Entwicklung.....	9
21.E.8	Klinische Phasen II und III	10
21.F	Informationsquellen	
22	Medizinprodukte	
22.A	Einführung	
22.A.1	Definition.....	2
22.A.2	Produkttypen	3
22.A.3	Regulatorischer Hintergrund	6
22.A.4	Prozessorientierter Ansatz eines Qualitätsmanagementsystems	12
22.B	Qualitätsmanagementsysteme (QMS)	
22.B.1	Die Managementverantwortung.....	1
22.B.2	Das Qualitätshandbuch.....	4
22.B.3	Qualitätsgrundsätze	5
22.B.4	Qualitätsplanung	6
22.B.5	Management-Review.....	6
22.B.6	Audits	11

22.C	Personal	
22.C.1	Allgemeines	1
22.C.2	Schulung	2
22.C.3	Gesundheit, Hygiene, Verhaltensweisen und Bekleidung.....	3
22.C.4	Infrastruktur	4
22.C.5	Berater und Auftragnehmer	4
22.D	Entwicklungslenkung (Design Control)	
22.D.1	Allgemeines	1
22.D.2	Entwicklungsplanung (Design Planning).....	5
22.D.3	Entwicklungoutput (Design Output).....	10
22.D.4	Entwicklungsprüfung (Design Review).....	12
22.D.5	Überprüfung der Entwicklungsergebnisse (Design Verification).....	16
22.D.6	Entwicklungsvalidierung/klinische Bewertung	17
22.D.7	Entwicklungstransfer (Design Transfer).....	20
22.D.8	Entwicklungsänderungen	21
22.D.9	Design History File.....	22
22.E	Der Faktor Mensch	
22.F	Statistische Methoden	
22.G	Risikomanagement	
22.H	Lenkung von Dokumenten und Aufzeichnungen	
22.H.1	Lenkung von Dokumenten	1
22.H.2	Lenkung von Aufzeichnungen	5
22.I	Herstellungsprozess	
22.I.1	Herstellungsmaterialien	2
22.I.2	Automatisierte Prozesse.....	2
22.I.3	Sterile Produkte	3
22.I.4	Änderungen.....	4
22.I.5	Prüfung von Ausgangsmaterialien.....	4
22.J	Identifikation und Rückverfolgbarkeit	
22.J.1	Identifikation	1
22.J.2	Rückverfolgbarkeit	1
22.K	Gebäude, Anlagen und Ausrüstung	
22.K.1	Gebäude und Anlagen.....	1
22.K.2	Herstellungsumgebung	2
22.K.3	Ausrüstung	3

22.L	Validierung	
22.M	Einkaufs- und Lieferantenkontrolle	
22.N	Verpackung und Kennzeichnung	
22.N.1	Verpackung.....	1
22.N.2	Informationen des Herstellers	2
22.O	Handhabung, Lagerung, Vertrieb, Installation und Instandhaltung	
22.O.1	Handhabung	1
22.O.2	Lagerung	2
22.O.3	Vertrieb.....	2
22.O.4	Installation.....	3
22.O.5	Instandhaltung	4
22.P	Abweichungen, Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen	
22.P.1	Definitionen.....	1
22.P.2	Das CAPA-System	2
22.P.3	Fehlerhafte Produkte	5
22.P.4	Vorkommismeldung, Produktkorrektur oder Produktrückruf	6
22.Q	Reklamationen	
22.Q.1	Bewertung von Reklamationen.....	2
22.Q.2	Untersuchung von Reklamationen	3
22.R	Kombinationsprodukte	
22.S	Informationsquellen	
23	Methoden zur Qualitätsverbesserung	
23.A	Six Sigma	
23.A.1	Definition.....	1
23.A.2	Konzept und Funktion	2
23.A.3	Ziele und Vorteile	24
23.A.4	Einführung	25
23.A.5	Werkzeuge	30
23.A.6	Varianten	30
23.A.7	Beispiele.....	31

23.B	Prozessanalytische Technologien (PAT)	
23.B.1	Definition	1
23.B.2	Die Bedeutung von PAT in der pharmazeutischen Herstellung	2
23.B.3	Regulatorische Rahmenbedingungen und Bestimmungen	6
23.B.4	PAT-Instrumente	13
23.B.5	Der Einsatz von PAT im GMP-Umfeld	15
23.B.6	Beispiele für PAT-Anwendungen	21
23.C	Statistische Prozesskontrolle (SPC)	
23.C.1	Definition	1
23.C.2	Konzept und Funktion	1
23.C.3	Ziele und Vorteile	33
23.C.4	Einführung im Unternehmen	34
23.C.5	Werkzeuge	37
23.C.6	Varianten	37
23.C.7	Beispiele	37
23.D	Informationsquellen	

- A** **Leerkapitel**
- B** **Leerkapitel**
- C** **Verfahrensanweisungen der ZLG**
 - C.1 **Verfahrensanweisung 02110102:
Vermeidung von Interessenkonflikten**
 - C.2 **Verfahrensanweisung 04110103:
Training, Beauftragung, Fortbildung und Bewertung der
Qualifikation von GMP-Inspektoren**
 - C.3 **Verfahrensanweisung 07110203:
Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen
im Bereich GMP**
 - C.4 **Verfahrensanweisung 07110303:
Organisatorische Aspekte der Vorbereitung, Durchführung und
Nachbereitung von GMP-Drittlandinspektionen**
 - C.5 **Verfahrensanweisung 07110803:
Erstellung und Format von Inspektionsberichten**
 - C.6 **Verfahrensanweisung 07111103:
Amtliche Entnahme von Proben nach §65 Abs. 1 AMG**
 - C.7 **Verfahrensanweisung 12110103:
Vorgehensweise bei Arzneimittelrisiken, Verbraucherbeschwerden
und sonstigen Beanstandungen**
 - C.8 **Verfahrensanweisung 12110302:
Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln**
 - C.9 **Verfahrensanweisung 15110104:
Entscheidung über die Erteilung einer Herstellungserlaubnis gemäß
§13 AMG oder Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 Absatz 1 AMG**
 - C.10 **Verfahrensanweisung 15110403:
Ausstellung von Zertifikaten gemäß §73a Abs. 2 AMG (WHO-
Zertifikate)**

- C.11 **Verfahrensanweisung 15110502:
Überprüfung der Qualifikation des Personals nach §§ 14, 52a, 63a, 72
Abs. 2 und 74a AMG**
- C.12 **Verfahrensanweisung 17110601:
Umgang mit Ergebnissen – Bewertung und Bericht sowie Ergebnisse
außerhalb der Spezifikation
[OOS-(Out of Specification) Results]**
- C.13 **Fragen&Antworten-Papier
Pflichten und behördliche Überwachung von pharmazeutischen
Unternehmern**
- C.14 **Glossar für die Arzneimittelüberwachung ZLG**

D Aide-mémoire

- D.1 **Aide-mémoire 07121105:
Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer
Herstellung und Qualitätskontrolle**
- D.2 **Aide-mémoire 07121002:
Bio- und Gentechnologie**
- D.3 **Aide-mémoire 07121401:
Medizinische Gase**
- D.4 **Aide-mémoire 07120102:
Überwachung von Arzneimittelherstellern**

E Gesetze und Richtlinien Deutschland

- E.1 **Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei
der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die
Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von
Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV)**
- E.2 **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
(Arzneimittelgesetz – AMG)**
- E.3 **Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG)**

F **Gesetze und Richtlinien Schweiz**

- F.1 **Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte
(Heilmittelgesetz, HMG)**
- F.2 **Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich
(Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV)**

G **Gesetze und Richtlinien Österreich**

- G.1 **Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009**
- G.2 **Arzneimittelgesetz Österreich (ÖAMG)**

H **Gesetze und Richtlinien Europa**

- H.1 **Einleitung**
- H.2 **Richtlinie 2003/94/EG**
- H.3 **Richtlinie 91/412/EWG**
- H.4 **EU-GMP-Leitfaden Teil I
Leitfaden der Guten Herstellungspraxis**
- H.5 **EU-GMP-Leitfaden Teil II
Mindestanforderungen für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe
eingesetzt werden**
- H.6.1 **Anhang 1:
Herstellung steriler Arzneimittel**
- H.6.2 **Anhang 2:
Herstellung von biologischen Arzneimitteln zur Anwendung beim
Menschen**
- H.6.3 **Anhang 3:
Herstellung von Radiopharmaka**
- H.6.4 **Anhang 4:
Herstellung von Tierarzneimitteln außer immunologischen
Tierarzneimitteln**

- H.6.5 Anhang 5:
Herstellung immunologischer Tierarzneimittel
- H.6.6 Anhang 6:
Herstellung medizinischer Gase
- H.6.7 Anhang 7:
Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln
- H.6.8 Anhang 8:
Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial
- H.6.9 Anhang 9:
Herstellung von Liquida, Cremes und Salben
- H.6.10 Anhang 10:
Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit
vorgegebener Dosierungsvorrichtung zur Inhalation
- H.6.11 Anhang 11:
Computergestützte Systeme
- H.6.12 Anhang 12:
Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung ionisierender
Strahlen
- H.6.13 Anhang 13:
Klinische Prüfpräparate
- H.6.14 Anhang 14
Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder
Blutplasma
- H.6.15 Anhang 15:
Qualifizierung und Validierung
- H.6.16 Anhang 16:
Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe
- H.6.17 Anhang 17:
Endgültige Version – parametrische Freigabe
- H.6.18 Anhang 18:
Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

- H.6.19 **Anhang 19:
Referenzproben und Rückstellmuster**
- H.6.20 **Anhang 20:
Qualitätsrisikomanagement**
- H.7 **Glossar**
- H.8 **EU-GMP-Leitfaden Teil III – GMP-bezogene Dokumente**
- H.8.1 **Erläuterungen zur Erstellung eines Site Master File
(Firmenbeschreibung)**
- H.8.2 **Qualitätsrisikomanagement (ICH Q9)**
- H.8.3 **Pharmazeutisches Qualitätssystem (ICH Q10)**
- H.8.4 **International harmonisierte Anforderungen für die
Chargenzertifizierung**
- H.9 **Anmerkung zur Richtlinie über Wasserqualität für den
pharmazeutischen Gebrauch**
- H.10 **Zusammenstellung von Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen
und Informationsaustausch**
- H.10.1 **Durchführung von Inspektionen pharmazeutischer Hersteller**
- H.10.2 **Richtlinie zur Ausbildung und Qualifikation von GMP-Inspektoren**
- H.10.3 **Ein Modell für die risikobasierte Planung von Inspektionen bei
Arzneimittelherstellern**
- H.10.4 **Verfahren für den Umgang mit einer schwerwiegenden
Nichteinhaltung von GMP-Bestimmungen zur Aberkennung/
Aussetzung von CEPs durch koordinierte Verwaltungsmaßnahmen**
- H.11 **EU-Richtlinien Medizinprodukte**
- H.11.1 **Richtlinie des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der
Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare
medizinische Geräte (90/385/EWG)**

- H.11.2 Richtlinie des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (93/42/EWG)
- H.11.3 Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (98/79/EG)

I Gesetze und Richtlinien USA

- I.1 Code of Federal Regulations (CFR),
Titel 21, Teil 210, Teil 211 und Teil 11
 - I.1.1 21 CFR 210
Aktuelle Gute Herstellungspraxis für Herstellung,
Weiterverarbeitung,
Verpackung oder Lagerung von Arzneimitteln;
Allgemeines
 - I.1.2 21 CFR 211
Aktuelle Gute Herstellungspraxis für Fertigarzneimittel
 - I.1.3 21 CFR 11
Elektronische Dokumente; Elektronische Unterschriften
- I.2 Leitlinie für die Industrie
Prozessvalidierung: Allgemeine Grundsätze und Praktiken
- I.3 Leitlinie für die Inspektion
von Reinstwassersystemen
- I.4 Leitlinie für die Inspektion
der Validierung von Reinigungsprozessen
- I.5 Leitlinie für die Inspektion
von festen oralen Arzneiformen vor und nach der Zulassung in den
Bereichen Entwicklung und Validierung
- I.6 Leitlinie für die Inspektion
von Validierungsdokumentationen
- I.7 Leitlinie für die Inspektion
computerstützter Systeme in der Arzneimittelherstellung

- I.8 Leitlinie für die Inspektion
von pharmazeutischen Qualitätskontrolllabors
- I.9 Leitlinie für die Industrie
Untersuchung von Prüfergebnissen außerhalb der Spezifikation
(OOS) bei der pharmazeutischen Herstellung
- I.10 Leitlinie für die Industrie
Sterile Arzneimittel aus aseptischer Herstellung
- I.11 Leitlinie für die Industrie
PAT – Rahmenbedingungen für die innovative Entwicklung,
Herstellung und Qualitätssicherung in der Pharmaindustrie
- I.12 Leitlinie für die Industrie
Part 11, elektronische Datenaufzeichnungen; Elektronische
Signaturen – Geltungsbereich und Anwendung
- I.13 21 CFR Teil 820 – Regelwerk zum Qualitätssystem
- I.14 Leitlinie für die Industrie
Vorgehensweise bei Qualitätssystemen in Bezug auf
pharmazeutische CGMP-Regelungen

J ICH-Leitlinien

- J.1.A ICH Q1A (R2):
Stabilitätsprüfung bei neuen Wirkstoffen und Arzneimitteln
- J.1.B ICH Q1B:
Stabilitätsprüfungen: Photostabilitätsprüfungen bei neuen
Wirkstoffen und Arzneimitteln
- J.1.C ICH Q1C:
Stabilitätsprüfungen für neue Darreichungsformen
- J.1.D ICH Q1D:
Bracketing- und Matrixing-Designs für Stabilitätsprüfungen neuer
Wirkstoffe und Arzneimittel
- J.1.E ICH Q1E:
Auswertung von Stabilitätsdaten

- J.2 ICH Q2 (R1):
Validierung von Prüfverfahren: Text und Methodologie**
- J.3.A ICH Q3A (R2):
Verunreinigungen in neuen Wirkstoffen**
- J.3.B ICH Q3B (R2):
Verunreinigungen in neuen Arzneimitteln**
- J.3.C ICH Q3C (R3):
Leitlinie für Restlösungsmittel**
- J.4 ICH Q4:
Arzneibücher**
- J.4.A ICH Q4A:
Arzneibuchharmonisierung**
- J.4.B ICH Q4B:
Beurteilung und Empfehlung von Arzneibuchtexten zur
Verwendung in den ICH-Regionen**
- J.4.B.1 ICH Q4B Anhang 1:
Beurteilung und Empfehlung von Arzneibuchtexten zur
Verwendung in den ICH-Regionen
Verbrennungsrückstand/Sulfatasche
– allgemeines Kapitel**
- J.4.B.2 ICH Q4B Anhang 2:
Beurteilung und Empfehlung von Arzneibuchtexten zur
Verwendung in den ICH-Regionen
Prüfung auf entnehmbares Volumen von parenteralen
Zubereitungen
– allgemeines Kapitel**
- J.4.B.3 ICH Q4B Anhang 3:
Beurteilung und Empfehlung von Arzneibuchtexten zur
Verwendung in den ICH-Regionen
Prüfung auf Partikelkontamination: nicht sichtbare Partikel
– allgemeines Kapitel**
- J.5.A ICH Q5A (R1):
Beurteilung der viralen Sicherheit von Biotechnologieprodukten, die**

- von Zelllinien menschlichen oder tierischen Ursprungs abgeleitet sind
- J.5.B ICH Q5B:
Qualität von Biotechnologieprodukten - Analyse des Expressionskonstrukts in Zellen, die zur Produktion von aus rDNA erhaltenen Protein-Produkten verwendet werden
- J.5.C ICH Q5C:
Qualität von Biotechnologieprodukten –Stabilitätsprüfungen für biotechnologische/biologische Produkte
- J.5.D ICH Q5D:
Ableitung und Charakterisierung von Zellsubstraten, die für die Produktion biotechnologischer/biologischer Produkte verwendet werden
- J.5.E ICH Q5E:
Vergleichbarkeit von biotechnologischen/biologischen Produkten, die Änderungen in ihrem Herstellungsprozess unterliegen
- J.6.A ICH Q6A:
Spezifikationen: Prüfverfahren und Akzeptanzkriterien für neue Wirkstoffe und neue Arzneimittel: Chemische Stoffe
- J.6.B ICH Q6B:
Spezifikationen: Prüfverfahren und Akzeptanzkriterien für biotechnologische/biologische Produkte
- J.7 ICH Q7:
Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe
- J.8 ICH Q8 (R2):
Pharmazeutische Entwicklung
- J.9 ICH Q9:
Qualitätsrisikomanagement
- J.10 ICH Q10:
Pharmazeutisches Qualitätssystem
- J.11 Arbeitsgruppe zur Qualitätsimplementierung nach Q8, Q9 und Q10
Fragen & Antworten

- K PIC/S-Leitlinien**
- K.1 PIC/S PI 006-3:
Empfehlungen zu Validierungsmasterplan, Installations- und Funktionsqualifizierung, Validierung nicht steriler Prozesse sowie Reinigungsvalidierung
- K.2 PIC/S PI 007-6:
Empfehlungen zur Validierung aseptischer Herstellungsverfahren
- K.3 PIC/S PI 011-3:
PIC/S-Leitfaden
Gute Praxis für computergestützte Systeme in geregelten „GXP“-Umgebungen
- K.4 PIC/S PI 023-2:
Aide-mémoire
für die Inspektion von Laboratorien der pharmazeutischen Qualitätskontrolle
- K.4 Anhang PIC/S PI 023-1:
Aide-mémoire
für die Inspektion von Laboratorien der pharmazeutischen Qualitätskontrolle
- K.5 PIC/S PE 008-4:
Erläuterungen für Arzneimittelhersteller zur Erstellung eines Site Master File (Firmenbeschreibung)
- K.6 PIC/S PI 009-3:
Aide-mémoire
Inspektion der Betriebsmittel
- K.7 PIC/S PI 028-1:
Aide-mémoire
GMP-Inspektion von Verpackungsprozessen
- K.8 PIC/S PI 032-2:
Empfehlung
GMP Annex 1 Revision 2008,
Interpretation der wichtigsten Änderungen in der Herstellung steriler Arzneimittel

L Internationale Gesetze und Richtlinien

- L.1 Leitfaden für gute Lagerungspraxis von Arzneimitteln**
- L.2 WHO: Gute Vertriebspraxis für Arzneimittel (Technical Report Series No. 957 (2010), Anhang 5)**

