

Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Herausgeber zur 5. 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	66
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 Alarmer	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	Außerkräftsetzen	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 Begriffe	393
5.B	Rechtliche Aspekte	399
5.B.1	Deutschland	399
5.B.2	Europa	400
5.B.3	USA	403
5.B.4	PIC/S	404
5.B.5	Elektronische Unterschrift und elektronische Aufzeichnungen	405
5.B.6	ISPE GAMP®5 – Good Automated Manufacturing Practice	406
5.C	System-Lebenszyklus	409
5.C.1	Das „V-Modell“	410
5.C.2	Softwareentwicklung	413
5.C.3	Konfiguration und Anpassung (Customization)	415
5.D	Systemklassifizierung und Risikomanagement	419
5.D.1	Systemklassifizierung nach ISPE GAMP®5	419
5.D.1.1	Klasse 1: Infrastruktur-Software	421
5.D.1.2	Klasse 2: Firmware	422
5.D.1.3	Klasse 3: nicht konfigurierte Software	422
5.D.1.4	Klasse 4: konfigurierte Software	423
5.D.1.5	Klasse 5: kundenspezifische Software	423
5.D.1.6	Validierungsaufgaben in Abhängigkeit von der Klassifizierung	424
5.D.2	Risikomanagement	424
5.D.2.1	Anwendung der FMEA-Methode	428
5.D.2.2	Risikominimierung	430
5.E	Validierung computergestützter Systeme	433
5.E.1	Validierungsorganisation	434
5.E.1.1	Verantwortlichkeiten	434
5.E.1.2	Validierungspolitik	435
5.E.1.3	Inventarisierung der Systeme	435
5.E.1.4	Dokumentationsstruktur	436
5.E.2	Validierungsplan	436
5.E.3	Spezifikationen (Lasten-/Pflichtenheft)	440
5.E.4	Unit-, Integrations-, System- und Akzeptanztests	442
5.E.4.1	Testphasen	443
5.E.4.2	Testtechnik	445

5.E.5	Validierungsbericht	449
5.E.6	Datenmigration und Inbetriebnahme	449
5.E.7	Beispiele	451
5.E.7.1	Enterprise-Resource-Planning (ERP)-Systeme	451
5.E.7.2	Elektronische Chargendokumentation (EBR)	452
5.E.7.3	Dokumentenmanagementsysteme (DMS)	453
5.E.7.4	SPS-Anlagen	454
5.E.7.5	Qualifizierung der Infrastruktur	455
5.E.7.6	Tabellenkalkulation	456
5.E.7.7	Laborsysteme	457
5.E.8	Retrospektive Betrachtung von Altsystemen	458
5.E.8.1	Analyse des Ist-Zustands	458
5.E.8.2	Erfahrungsbericht	460
5.F	Betrieb computergestützter Systeme	463
5.F.1	Systembeschreibungen	463
5.F.2	Anwenderschulung	463
5.F.3	Arbeitsanweisungen (SOPs)	463
5.F.4	Zugangsberechtigungen und Sicherheit (Virenschutz)	464
5.F.4.1	Zugangsberechtigung	464
5.F.4.2	Sicherheit	465
5.F.5	Datensicherung (Backup) und Archivierung	466
5.F.5.1	Datensicherung	466
5.F.5.2	Archivierung	467
5.F.6	Notfallpläne	468
5.F.7	Änderungs- und Fehlermeldewesen	468
5.F.7.1	Änderungen	468
5.F.7.2	Fehlermeldewesen	470
5.F.8	Periodische Überprüfung	471
5.F.9	Stilllegung von computergestützten Systemen	472
5.G	Externe Dienstleister	473
5.G.1	Verlagerung von Tätigkeiten	473
5.G.2	Dienstleistungsvertrag (Service Level Agreement)	474
5.G.2.1	Inhalt eines Dienstleistungsvertrages	475
5.G.2.2	Beispiel für einen Dienstleistungsvertrag	475
5.G.3	Bewertung von Lieferanten und Dienstleistern	480
6	Glossar	485
7	Informationsquellen	527
	Stichwortverzeichnis	535