Hiob, Limberger, Oechslein, Roemer, Veit, Wawretschek

Papierbasierte und elektronische Dokumentation im Pharmaunternehmen

Anforderungen an GMP-konforme Dokumentationssysteme



GMP VERLAG Peithes

GMP-Fachwissen QUALITÄTSWESEN

PDF Download

GMP-BERATER Auszug

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 3

1 Anforderungen aus Behördensicht 5
1.1 Grundsätze der Dokumentation 5
1.2 GMP-relevante Dokumente 6
1.3 Dokumentenmanagementsysteme 9
1.4 Erstellung von Dokumenten 11
1.5 Lenkung und Kontrolle von Dokumenten 19

2 GMP-gerechte Dokumentation 25
2.1 Einleitung 25
2.2 Erzeugung von Vorgabedokumenten 26
2.3 Prüfung und Genehmigung von Dokumenten 28
2.4 Gute Dokumentationspraxis 30
2.5 Umgang mit Rohdaten 36
2.6 Lebenszyklus von Daten und Dokumenten 37
2.7 Aufbewahrung von Dokumenten 38
2.8 Muster-SOP „GMP-gerechte Dokumentation“ 39

3 Dokumentation im Labor 50
3.1 Einleitung 50
3.2 Regulatorische Anforderungen 51
3.3 Arten von Daten zur Dokumentation 54
3.4 Umsetzung der Anforderungen zur Guten Dokumentationspraxis im Labor 57
3.5 Sonderfälle Auswertung und Dokumentation von Laborrohdaten 59
3.6 Relevanz und korrekte Durchführung der Gegenkontrolle 60
3.7 Verantwortlichkeiten bei der Dokumentation von Rohdaten im Labor 62

4 Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung 64
4.1 Einleitung 64
4.2 Offizielle Vorgabedokumente 65
4.3 Allgemeine Prinzipien und wichtige Definitionen 66
4.4 Die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität 69
4.5 Maßnahmen zur Umsetzung und Überwachung der Datenintegrität 73
4.6 Lebenszyklus von Daten 73

5 Dokumentenmanagementsysteme 75
5.1 Wichtige Begriffe im Überblick 75
5.2 Physische Formen eines DMS 78
5.3 Funktionsweise eines elektronischen Dokumentenmanagementsystems (eDMS) 80
5.4 Anforderungen an ein eDMS aus GxP-Sicht 82
5.5 Funktionale und nicht funktionale Anforderungen an ein eDMS aus Anwendersicht 83
5.6 Auswahlkriterien für ein geeignetes eDMS 86
5.7 Einführungsphase eines eDMS 90

6 Elektronische Chargendokumentation und Freigabe 93
6.1 Regulatorische Anforderungen 93
6.2 Strategische Ziele und Einsatzmöglichkeiten eines EBR-Systems 95
6.3 Systemtypen nach Umfang der Automatisierung 96
6.4 GMP-relevante Funktionen und Eigenschaften 98

6.5 Erfassung und Klassifizierung der Daten 99
6.6 Gestaltung einer EBR-Formularoberfläche 100
6.7 Umstellung von Papierdokumentation zu EBR 101

7 GMP-gerechte Archivierung 103
7.1 Einleitung 103
7.2 Aufbewahrung und Archivierung von Dokumenten im Lebenszyklus 103
7.3 Umfang des Archivguts 104
7.4 Outsourcen oder intern archivieren? 106
7.5 Rollen, Berechtigungen und Verantwortlichkeiten 107
7.6 Aufbewahrungszeitraum 110
7.7 Aufbewahrungsbedingungen – Anforderungen an Archive 113
7.8 Archivierungsstrategien und Sicherheitsniveaus bei elektronischer Archivierung 116
7.9 Abläufe im Papier-Archiv 117
7.10 Kontrollmaßnahmen und Wartung 119
7.11 Vernichtung und Bereinigung von Daten und Dokumenten 120

8 Informationsquellen 122

Die Autoren 124

Index 127

Vorwort

Die moderne Arzneimittelherstellung ist untrennbar verbunden mit einer wahren Flut an Daten und Dokumenten. Nicht nur die eigentliche Herstellung, Prüfung und Verpackung einer Charge muss umfassend dokumentiert werden, sondern auch die Prüfung der verwendeten Ausgangsstoffe und Packmittel, die Qualifizierung der eingesetzten Anlagen, die Validierung der Herstellungs-, Reinigungs- und Prüfverfahren und die Schulung und Weiterbildung der Mitarbeiter. Diese Aufzählung lässt sich beliebig fortsetzen, denkt man z. B. an Abweichungen, Änderungen und CAPA-Maßnahmen, Risikoanalysen und vieles mehr.

Doch warum spielt die Dokumentation eine so wichtige und zentrale Rolle bei der Arzneimittelherstellung?

Erklärtes Ziel des ganzen Aufwands ist die Patientensicherheit. Für jedes Arzneimittel soll die Qualität zweifelsfrei nachweisbar sein – das erfordert eine vollständige, richtige und lückenlose Dokumentation aller Tätigkeiten und Ergebnisse vom Wareneingang bis zur Abgabe an den Patienten. Dabei gilt der Grundsatz „Was nicht dokumentiert wurde, existiert nicht."

Dieses Fachbuch hilft Ihnen Schritt für Schritt, den Überblick über die Datenflut zu behalten:
Die grundlegenden Anforderungen an die Erstellung, Lenkung und Kontrolle von Dokumenten erläutert Dr. Michael Hiob in seinem Kapitel **„Anforderungen aus Behördensicht"**. Eine wichtige Rolle spielt dabei ein hierarchisch aufgebautes Dokumentationssystem.

Das 1 x 1 der guten Dokumentationspraxis im täglichen Umgang mit Dokumenten beschreiben Dr. Christine Oechslein und Cornelia Wawretschek im Kapitel **„GMP-gerechte Dokumentation"** anhand zahlreicher Beispiele. Hier finden Sie auch eine Beispiel-SOP zur GMP-gerechten Dokumentation.

Besonders anspruchsvoll ist der richtige Umgang mit Rohdaten und Originaldaten im Labor, denn die hier erzeugten Ergebnisse liefern die Grundlage für die Beurteilung der Produktqualität. Im Kapitel **„Dokumentation im Labor"** verrät Ihnen Dr. Markus Limberger, worauf Sie bei der Eingabe und Übertragung von Daten und der Durchführung von Berechnungen besonders achten müssen.

Das in jüngster Zeit viel diskutierte Thema Datenintegrität ist an sich keine neue Forderung, sondern in seinen Grundsätzen bereits im EU-GMP-Leitfaden verankert. Das Thema hat jedoch in den letzten Jahren vor allem aus Behördensicht an Bedeutung gewonnen. Die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität werden gemäß WHO auch als ALCOA-Prinzip zusammengefasst: demnach müssen Daten zuordenbar, permanent lesbar, aktuell, richtig und in originaler Form aufgezeichnet sein. Prof. Dr. Markus Veit zeigt Ihnen im Kapitel **„Datenintegrität"**, wie die Anforderungen für papierbasierte und elektronische Dokumentation in die Praxis umgesetzt werden können.

Der Einsatz elektronischer Dokumentenmanagementsysteme kann den Umgang mit Daten und Dokumenten vereinfachen – wenn das Konzept und die Umsetzung stimmen. Thilo Gukelberger stellt im Kapitel **„Dokumentenmanagementsysteme"** Grundfunktionen und Schlüsselkonzepte solcher Systeme vor und gibt Ihnen hilfreiche Tipps für die Einführung und Validierung eines DMS am Beispiel der SOP-Verwaltung.

Im Zeitalter automatisierter Prozesse gewinnt auch die elektronische Chargendokumentation (EBR) und Freigabe zunehmend an Bedeutung. Die Einführung eines EBR-Systems ist ein anspruchsvolles Projekt, dessen Umsetzung in die Hände qualifizierter Experten gehört. Im Kapitel **„Elektronische Chargendokumentation und Freigabe"** erfahren Sie von Markus Roemer, welche Einsatzmöglichkeiten und Systemtypen es gibt, was bei der Erfassung und Klassifizierung der Daten zu beachten ist, und wie die Umstellung von Papierdokumentation zu EBR erfolgreich gelingen kann.

Untrennbar verbunden mit dem Akt der Dokumentation ist die Aufbewahrung und Archivierung der erstellten Dokumente. Welche Vorgaben zu Aufbewahrungszeiträumen und -bedingungen sind einzuhalten? Welche unterschiedlichen Aspekte sind bei papierbasierter und elektronischer Dokumentation zu berücksichtigen? Lohnt es sich, die Archivierung outzusourcen? Antworten auf diese und viele weitere Fragen liefert Dr. Christine Oechslein im Kapitel **„GMP-gerechte Archivierung".**

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Dokumentation, die in der Wissenssammlung GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, August 2022

1 Anforderungen aus Behördensicht

Dr. Michael Hiob

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:
- Welche Anforderungen stellen die GMP-Regularien an die Dokumentation?
- Welche Dokumente sind GMP-relevant?
- Welche Anforderungen werden an Dokumentenmanagementsysteme gestellt?
- Was ist bei der Erstellung von Dokumenten zu beachten?
- Wie erfolgt die Lenkung und Kontrolle von Dokumenten?

1.1 Grundsätze der Dokumentation

Der Begriff des „Dokuments" erscheint auf den ersten Blick trivial und ist dabei doch schwer zu umfassen. Ein **Dokument** soll dokumentieren, d. h. einen Nachweis erbringen, ein Ereignis oder einen Sachverhalt aufzeichnen, möglicherweise auch Regelungen für die Zukunft aufstellen. Alle Dokumente fassen eine bestimmte Anzahl und Form von Informationen zusammen, die für sich genommen eine Einheit bilden, die ohne Informations- oder Bedeutungsverlust nicht weiter trennbar ist. In diesem Sinne können alle Anweisungen und Protokolle, aber auch Lieferscheine, Bedienungsanleitungen, Fotos oder Verträge als Dokumente bezeichnet werden. Entsprechend vielfältig sind die Anforderungen, die an Dokumente und ihre Verwaltung zu stellen sind.

Im juristischen Sinne können Dokumente Beweismittel (**Urkunden**) sein, die im Rechtsverkehr oder vor Gericht verwendet werden. An sie sind bestimmte Vorschriften bezüglich Form und Frist zu stellen. Dies ist auch im Pharmabetrieb relevant. Urkunden fixieren einen bestimmten Tatbestand oder Sachverhalt und lassen in der Regel ihren Aussteller erkennen. Diese Merkmale treffen z. B. auf die von der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) geforderten Herstellungs- und Prüfprotokolle oder das Freigaberegister zu.

Dokumentation ist die systematische Verwertung von Informationen in Dokumenten zu betrieblichen Zwecken. Voraussetzung für die Dokumentation ist eine sachgerechte und zeitnahe Erschließung der relevanten Informationen. In diesem Zusammenhang ist der Begriff „Information" als adressatengerechte Aufbereitung von Daten (Fakten) zu verstehen. Dokumente haben daher einen entscheidenden Beitrag bei der Informationsvermittlung.

Die Dokumentation ist Bestandteil des pharmazeutischen Qualitätssicherungssystems nach § 3 Abs. 1 AMWHV. Als Bestandteil des Informations- und Wissensmanagements eines Betriebs stellt die Dokumentation einen wesentlichen Produktionsfaktor dar. Dokumentation ist daher kein Selbstzweck. Die Dokumentation soll die Planung, Lenkung und Prüfung der Qualität von Arzneimitteln darlegen. Die Gesamtheit der Unterlagen muss die Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge ermöglichen. Alle Unterlagen müssen dazu klar und deutlich, fehlerfrei und auf dem neuesten Stand sein. Die hierfür erforderlichen Anweisungen werden in der Regel in einem Qualitätssicherungshandbuch (QS-Handbuch) zusammengefasst. § 10 Abs. 1 AMWHV erwartet ein Dokumentationssystem „entsprechend der jeweils durchgeführten Tätigkeiten". Das Qualitätssicherungssystem soll gewährleisten, dass die Verantwortlichkeiten für die Erstellung, Prüfung und Genehmigung von Dokumenten sowie ihre regelmäßige Kontrolle eindeutig festgelegt sind.

Für eine funktionierende Verwaltung von Dokumenten (**Dokumentenmanagementsystem**, DMS) bedarf es einer Infrastruktur, die informations- und kommunikationstechnische Einrichtungen zur Verfügung stellt, und entsprechender organisatorischer Vorkehrungen.

Auch wenn es im Hinblick auf Aufbau, Sprache und Inhalt von Dokumenten sowie in Bezug auf deren Lenkung und Kontrolle allgemeine Qualitätskriterien gibt, unterscheiden sich Dokumentationssysteme von Betrieb zu Betrieb oft erheblich. Art und Umfang der Dokumentation werden durch die betriebliche Organisation, die angewandten Prozesse und hergestellten Produkte bestimmt.

Wenn die GMP-Regularien schriftliche Dokumentation fordern, kann dies die klassische Papierform bedeuten oder elektronische Dokumentation. Der EU-GMP-Leitfaden lässt die Anwendung von computergestützten Systemen oder fotografischen Systemen bei der Erstellung von Aufzeichnungen (elektronische Dokumentationssysteme) ausdrücklich zu. Auch bei der Nutzung von computergestützten Systemen zum Zwecke der Dokumentation müssen die im Kapitel 4 des EU-GMP-Leitfadens festgelegten einschlägigen Grundsätze eingehalten werden.

Weitere Erläuterungen zu wichtigen *Begriffen und Grundlagen der Dokumentation* finden Sie auch in folgenden Kapiteln:
- Kapitel 2.1 *Einleitung*
- Kapitel 5.1 *Wichtige Begriffe im Überblick*

1.2 GMP-relevante Dokumente

Die EU-GMP-Regeln sind grundsätzlich präventiv ausgerichtet. Das bedeutet, dass es für alle GMP-relevanten Tatbestände schriftliche Vorkehrungen geben muss, die beschreiben, wie z. B. Verfahrensabläufe, Betriebszustände oder Produkteigenschaften gestaltet sein müssen. Diese theoretischen Vorkehrungen finden ihre Entsprechungen in den Protokollen und Berichten, die das, was tatsächlich in der Praxis stattgefunden hat, aufzeichnen.

Demnach sind bei Dokumenten grundsätzlich zwei **Typen** zu unterscheiden:
- Dokumente, die Anforderungen (z. B. Spezifikationen, Verfahrensanweisungen, Verträge) beschreiben. Sie müssen geprüft und nach betriebsinternen Verfahren genehmigt bzw. freigegeben werden. Darüber hinaus sollen die Aktualität, Richtigkeit und Plausibilität dieser Dokumente in einem regelmäßigen Rhythmus überprüft werden. Anforderungsdokumente, insbesondere Anweisungen, dürfen nicht handgeschrieben sein.
- Protokolle oder Berichte, die der Aufzeichnung von praktischen Tätigkeiten oder Ergebnissen dienen (z. B. Herstellungsprotokolle, Qualitätszertifikate, Inspektionsberichte). Sie sollten die wesentlichen Vorgänge nachvollziehbar darstellen und sich eindeutig auf die ihnen zugrunde liegende Anweisung beziehen. Soweit handschriftliche Eintragungen gemacht werden, müssen diese in unauslöschbarer (dokumentenechter) Form erfolgen. Nachträgliche Änderungen müssen so ausgeführt werden, dass die vorherige Aufzeichnung lesbar bleibt und Änderungsgrund, -datum und Unterschrift des Verantwortlichen ersichtlich sind.

Eine GMP-konforme Dokumentation besteht daher häufig aus einem Dokumentenpaar: Ein Dokument mit anweisendem Charakter (z. B. Verfahrensanweisung/SOP, Qualifizierungsplan) und einem Dokument, das belegt, dass in der Praxis gemäß der Anweisung verfahren wurde (z. B. Protokolle, Berichte). Anweisungen müssen im Voraus erstellt, überprüft und genehmigt werden. Protokolle/Berichte sollten immer zeitnah zum jeweiligen Ereignis und auf der Grundlage vorher genehmigter Anweisungen verfasst werden.

Weitere Informationen zu *Dokumententypen* finden Sie auch in folgenden Kapiteln:
- Kapitel 2.1 *Einleitung*
- Kapitel 5.1 *Wichtige Begriffe im Überblick*

Welche **Dokumente** in einem Pharmabetrieb vom deutschen Gesetzgeber im Einzelnen erwartet werden, ist u. a. in der AMWHV beschrieben:
- Im Personalbereich sollen Arbeitsplatzbeschreibungen und Organisationsschemata erstellt werden (§ 4 Abs. 2 AMWHV).
- Betriebsräume müssen nach einem schriftlichen Hygieneplan gereinigt und/oder desinfiziert werden (§ 6 Abs. 1 AMWHV).

- Hygieneprogramme für hygienisches Verhalten bei der Herstellung/Prüfung von Arzneimitteln sollen erstellt werden (§ 6 Abs. 2 AMWHV).
- Die Herstellung soll auf der Basis einer Herstellungsanweisung durchgeführt und in einem Herstellungsprotokoll dokumentiert werden (für Arzneimittel siehe § 13 AMWHV, für Wirkstoffe siehe § 22 AMWHV).
- Die Prüfung soll auf der Basis einer Prüfanweisung durchgeführt und in einem Prüfprotokoll dokumentiert werden (für Arzneimittel siehe § 14 AMWHV, für Wirkstoffe siehe § 23 AMWHV).
- Über die Haltung von Tieren, die für die Herstellung/Prüfung verwendet werden, sind Aufzeichnungen zu führen (§ 8 Abs. 4 AMWHV).
- Für Lohnherstellungs- bzw. Lohnprüfverhältnisse sollen zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer schriftliche Verträge erstellt werden (§ 9 Abs. 1 AMWHV).
- Die Verfahren für die Lagerung und den Transport sind schriftlich festzulegen (§ 7 Abs. 5 AMWHV).
- Für die Freigabe zum Inverkehrbringen müssen schriftliche Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen erstellt werden (§ 16 Abs. 1 AMWHV).
- Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken nach einem schriftlich festgelegten Verfahren gesammelt sowie alle Beanstandungen systematisch aufgezeichnet werden (§ 19 Abs. 1 AMWHV).
- Über Selbstinspektionen und anschließend ergriffene Korrekturmaßnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden (§ 11 Abs. 1 AMWHV).

Klar und deutlich geschriebene Unterlagen, so der EU-GMP-Leitfaden, verhindern Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlauben die Rückverfolgung der Geschichte einer Charge. Die **Chargendokumente** stellen damit die für den Nachweis der Arzneimittelqualität wichtigsten Aufzeichnungen dar.

In der AMWHV werden für die Summe der Chargendokumente die Begriffe *Herstellungsanweisung/-protokoll* sowie *Prüfanweisung/-protokoll* verwendet.

Der EU-GMP-Leitfaden spricht von *„Herstellungsvorschriften“* und *„Verarbeitungsanweisungen“*, *„Verpackungsanweisungen“*, *„Protokolle der Chargenfertigung“*, *„Protokolle der Chargenverpackung“* sowie *„Verfahrensbeschreibungen“* für die Prüfung und Probenahme.

Zur Vermeidung von Missverständnissen sollten einheitlich die Begriffe der AMWHV verwendet werden. Wenn sich der Hersteller dafür entscheidet, abweichende Begriffe für die Chargendokumentation zu verwenden, sollte in einem Synonymverzeichnis klargestellt werden, welche Bedeutung die Begriffe haben.

Abbildung 1-1 und Abbildung 1-2 stellen die wichtigsten Inhalte der Herstellungs- und Prüfdokumente vor.

Herstellungsanweisung	**Herstellungsprotokoll**
• Arzneimittel (Art.Nr.) • Darreichungsform, Stärke, Chargengröße • Rezeptur • zu verwendende Ausrüstung • Herstellungsverfahren • Inprozesskontrollen inkl. Grenzwerte • Kennzeichnung/Verpackung • Vorsichtsmaßnahmen	• Arzneimittelname/Ch.B. • Herstellungszeiten • beteiligte Personen • Einwaagen • durchgeführte Herstellung • Ergebnisse der Inprozesskontrollen • Ausbeuten • Abweichungen

Abbildung 1-1 Inhalte von Herstellungsanweisung und -protokoll

Prüfanweisung	Prüfprotokoll
• Arzneimittel (Art.Nr.) • Darreichungsform, Stärke, Chargengröße • Spezifikationen • Probenahmeverfahren • Prüfgeräte • Prüfverfahren inkl. zu verwendender Standards und Reagenzien	• Arzneimittelname/Ch.B. • Prüfergebnisse • beteiligte Personen • Rohdaten • Auswertung der Prüfergebnisse • besondere Beobachtungen • Abweichungen

Abbildung 1-2 Inhalte von Prüfanweisung und -protokoll

GMP-relevant sind jedoch nicht allein die Chargendokumente, sondern alle Aufzeichnungen, die dem Nachweis dienen, dass die GMP-Anforderungen eingehalten wurden und werden (vgl. Abbildung 1-3). Ein *Nachweis* ist eine Information, deren Richtigkeit bewiesen werden kann und die auf Tatsachen beruht, welche durch Beobachtung, Messung, Untersuchung oder durch andere Ermittlungsverfahren gewonnen sind.

Bereich	GMP-relevante Dokumentationsinhalte
Qualitätssicherung	• QS-Handbuch • Organigramm und Stellenbeschreibungen • Anweisungen und Protokolle zur Selbstinspektion • Validierungsrahmenplan • Änderungskontrollverfahren • Freigabeverfahren • Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review) • Verträge über Lohnauftragsbeziehungen • Qualifizierungsunterlagen zu externen Dienstleistungsunternehmen und Lieferanten • Management Review
Personal	• Verfahren der Schulung • Erfolgs- und Wirksamkeitskontrollen • Anweisungen zur Personaluntersuchung • Hygieneprogramme: Personalbekleidung und -hygiene
Herstellung	• Kalibrierung/Qualifizierung der Anlagen und Geräte • Wartung, Reparatur und Reinigung der Geräte und Anlagen (Logbücher) • Bedienungsanweisungen • Prozess- und Reinigungsvalidierung • Herstellungsanweisung/-protokoll • Statistische Prozesskontrollen/Qualitätsregelkarten • Maßnahmen bei Abweichungen in der Herstellung • Kennzeichnung und Verpackung von Gebinden • Hygieneplan der Räume • Aufzeichnungen über Umgebungskontrollen • Dokumentation der Lagerung inkl. Wareneingang • Anweisungen zur Schädlingsbekämpfung • Berichte über Audits bei Lieferanten und Lohnherstellern

Abbildung 1-3 GMP-relevante Dokumentationsinhalte

2 GMP-gerechte Dokumentation

Dr. Christine Oechslein, Cornelia Wawretschek

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:
- Welche Dokumententypen unterscheidet der EU-GMP-Leitfaden?
- Wie müssen Vorgabedokumente erstellt, geprüft und genehmigt werden?
- Was ist der Unterschied zwischen Genehmigung, Inkraftsetzung und Freigabe?
- Welche Regeln sind beim Umgang mit Dokumenten in der täglichen Praxis zu beachten, um die Anforderungen an Datenintegrität zu erfüllen?
- Was ist für das Erstellen, Führen und Überprüfen von Protokollen und Logbüchern vorgeschrieben?
- Welche Vorgaben müssen Unterschriften, Zeit- und Datumsangaben aus GMP-Sicht erfüllen?
- Welche Arten von Kopien gibt es und wie muss man mit ihnen umgehen?
- Welche Besonderheiten sind beim Umgang mit Rohdaten zu berücksichtigen?
- In welche Phasen gliedert sich der Lebenszyklus von Daten und Dokumenten?
- Was ist bei der Aufbewahrung von Daten und Dokumenten zu beachten?

2.1 Einleitung

Dokumentationsregeln und Glaubwürdigkeit von Daten waren schon seit den Anfängen von GMP ein wesentliches Merkmal dieser Regularien. Unter dem Schlagwort „*Data Integrity*" sind beide seit etwa 2015 verstärkt in den Fokus von Audits und Inspektionen gerückt. Das liegt an der enormen Flut an Daten und Informationen, die im Zusammenhang mit Arzneimittelherstellung und -vertrieb gesammelt werden müssen. Auch spielen die unübersichtlichen Verhältnisse, unter denen diese Daten von den unterschiedlichsten, teils global agierenden Vertragspartnern erzeugt werden, eine Rolle.

Daher braucht jedes Unternehmen neben einem umfassenden Konzept zur Sicherstellung der Datenintegrität (siehe Kapitel 4 *Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung*) auch genaue Regelungen für das Führen von Protokollen, Logbüchern und Laborjournalen.

Die regulatorischen Anforderungen an eine GMP-gerechte Dokumentation sind im Kapitel 4 des EU-GMP-Leitfadens Teil I beschrieben und werden in Kapitel 1 *Anforderungen aus Behördensicht* detailliert erörtert.

Der EU-GMP-Leitfaden unterscheidet zwei grundlegende **Dokumententypen** (siehe Abbildung 2-1). Weitere Informationen zu unterschiedlichen Dokumententypen finden Sie auch in Kapitel 5.1 *Wichtige Begriffe im Überblick*.

Die Unterscheidung zwischen Vorgabedokumenten und Dokumenten des Protokoll-/Berichtstyps zeigt sich in der Praxis dadurch, dass Vorschriften im Voraus erstellt, geprüft und genehmigt werden (siehe Kapitel 2.2 *Erzeugung von Vorgabedokumenten*) und dann bis zu ihrer Revision als unverändertes Dokument Gültigkeit besitzen. Mit anderen Worten: sie werden in der täglichen Praxis nicht *bearbeitet*, sondern *befolgt*.

Anders liegt der Fall bei Dokumenten des Protokoll-/Berichtstyps. Diese besitzen zwar eine vorgegebene Struktur, werden jedoch durch die manuelle oder automatische Eingabe fallspezifischer Daten – d. h. durch eine *Bearbeitung* – zu individuell unterschiedlichen Dokumenten.

In der Praxis bilden Vorgabedokumente und Dokumente des Protokoll-/Berichtstyps dabei oft ein Paar, wie z. B. Herstellungsvorschrift/Herstellungsprotokoll oder Validierungsplan/Validierungsbericht. Während das Vorgabedokument einen bestimmten Ablauf mit allen dazu gehörigen Angaben

Dokumententypen gemäß EU-GMP-Leitfaden	
Vorschriften (Anweisungen oder Anforderungen)	Spezifikationen Herstellungsvorschriften Verarbeitungs-, Verpackungs- und Prüfanweisungen Verfahrensbeschreibungen, Standardarbeitsanweisungen (*procedures*) Anweisungen (*protocols*) Technische Vereinbarungen
Protokolle/Berichte	Protokolle (*records*) Analysenzertifikate Berichte

Abbildung 2-1 Dokumententypen

festlegt (Soll-Werte), beschreibt das Protokoll-/Berichtsdokument die im jeweiligen Anwendungsfall tatsächlich gemessenen oder erzielten Werte (Ist-Werte). Auch Beobachtungen und Vorkommnisse, wie z. B. Abweichungen gehören in das Protokoll bzw. den Bericht – oder aber ein Verweis auf ein separates Dokument, wie z. B. einen Abweichungsbericht oder ein Fehleruntersuchungsprotokoll (FIR – *Failure Investigation Report*).

Ähnlich ist die Situation bei Formularen, die oftmals als Anlage zu einer SOP entwickelt werden und dann fallspezifisch auszufüllen sind (z. B. Schulungsnachweis, Änderungsantrag, Abweichungsbericht).

Alle Dokumente, die individuelle Dateneinträge enthalten, dienen dazu, die Ausführung eines gemäß Vorgabedokument durchgeführten Arbeitsablaufs lückenlos nachvollziehbar zu machen. Dies gilt für chargenbezogene Dokumente wie Herstell- und Verpackungsprotokolle ebenso wie für Wareneingangs-, Kalibrier- oder Reinigungsprotokolle, Validierungsberichte, Risikoanalysen, Änderungsanträge, Abweichungsberichte oder ähnliche Aufzeichnungen. Die lückenlose **Nachverfolgbarkeit** aller qualitätsrelevanten Aspekte bei der Herstellung eines Arzneimittels ist ein wesentlicher Faktor der Arzneimittel- bzw. Patientensicherheit.

Vor diesem Hintergrund wird die Wichtigkeit einer guten Dokumentationspraxis verständlich. Welche Regeln beim täglichen Umgang mit Dokumenten eingehalten werden müssen, um qualitätsrelevante Angaben vollständig, richtig und nachvollziehbar festzuhalten und damit die ALCOAplus-Anforderungen zu erfüllen, wird nachfolgend beschrieben.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Dokumentationsregeln fokussieren überwiegend auf papierbasierte Dokumentationssysteme.
Sämtliche Regeln gelten analog aber auch für digitale Systeme, die teilweise oder komplett papierlos arbeiten. Auch dort ist eine lückenlose Nachverfolgbarkeit oberstes Ziel, weshalb die Vollständigkeit und Unversehrtheit sämtlicher elektronischer Daten ebenfalls gewährleistet werden muss. Im Zusammenhang mit digitalen Daten spricht man heute meist von den „ALCOA“ bzw. „ALCOAplus“-Regeln (siehe Kapitel 4.3 *Allgemeine Prinzipien und wichtige Definitionen*) und weniger von „guter Dokumentationspraxis“. Beide Begriffe umfassen aber dieselben Anforderungen und gelten sowohl für digitale als auch für papierbasierte Daten bzw. Dokumente.

Weitere Ausführungen zum elektronischen Dokumentenmanagement finden Sie in Kapitel 5 *Dokumentenmanagementsysteme*.

2.2 Erzeugung von Vorgabedokumenten

Sämtliche qualitätsrelevanten Arbeiten und Abläufe im GMP-Bereich dürfen nur nach aktuellen, genehmigten, schriftlichen Anweisungen ausgeführt werden. So soll sichergestellt werden, dass

diese Arbeiten immer in gleicher Weise erledigt werden, unabhängig vom individuellen Erfahrungshorizont des jeweiligen (geschulten!) Bearbeiters.

Nicht erlaubt ist es hingegen, nach mündlichen oder handschriftlichen, formlosen Notizen zu arbeiten. Bei solchen „Vorgaben" fehlt nämlich die Kontrolle auf Vollständigkeit und Richtigkeit, die bei gelenkten Dokumenten im Rahmen der Dokumentengenehmigung erfolgt. Auch fehlen meist Angaben zu Autor, Version und Datum: leicht könnten bei diesen „ungelenkten Dokumenten" Fehler aus Unwissenheit, mangels Kontrolle oder mangels Aktualisierung passieren. Der im Normen-Umfeld gebräuchliche Begriff der **Dokumentenlenkung** ist im GMP-Umfeld zwar unüblich, seine Grundprinzipien gleichen aber weitgehend den Anforderungen an GMP-Vorgabedokumente. Diese sind in Abbildung 2-2 tabellarisch dargestellt.

Gelenkte Dokumente bzw. GMP-Dokumente
• lassen eindeutig erkennen, wer Autor, Prüfer und/oder Genehmiger ist, • geben den Dokumentenstatus an, z. B. Entwurf, in Revision, in Kraft ab <*Datum*>, außer Kraft seit <*Datum*>, • sind eindeutig identifizierbar und jede Seite ist nummeriert, • unterliegen einer Versionskontrolle um sicherzustellen, dass nicht beliebige Personen am Dokument „herumändern" können, • werden gezielt an alle in den Prozess involvierten Personen/Funktionen verteilt, • unterliegen einer regelmäßigen Überprüfung und Aktualisierung.

Abbildung 2-2 Merkmale von gelenkten Dokumenten und GMP-Dokumenten

Wie Vorgabedokumente intern erstellt und genehmigt werden, welche Inhalte und welchen Umfang sie haben müssen, ist weder präzise gesetzlich geregelt, noch gibt es verbindliche Standards. Hier hat jedes Unternehmen also die Möglichkeit und die Pflicht, seine eigenen Standards (z. B. einheitliche Gliederung) zu setzen. Diese sollten am besten in einer Verfahrensanweisung (z. B. „Dokumentations-SOP", SOP „Erstellung von Verfahrensanweisungen und Vorschriften") beschrieben sein. Wenn es in einem Unternehmen für sinnvoll erachtet wird, verschiedene Ebenen an Verfahrensanweisungen zu definieren, dann können für die unterschiedlichen Dokumenten-Kategorien auch unterschiedliche Vorgaben bezüglich Struktur und Inhalt definiert werden, z. B. technische Dokumente, übergeordnete Anweisungen. Die wichtigsten Anforderungen an die **Inhalte** von GMP-Vorgabedokumenten sind in Abbildung 2-3 zusammengefasst.

Für die Inhalte von GMP-Vorgabedokumenten gelten folgende Anforderungen:
• Die Formulierungen sind unmissverständlich, klar und verbindlich. • Stil und Sprache entsprechen dem Zweck. • Die Darstellung ist übersichtlich und entspricht der Reihenfolge des Arbeitsablaufes. • Es handelt sich um eine praxisgerechte und realistische Beschreibung des tatsächlich aktuell durchführbaren Arbeitsablaufs – keine Absichtserklärung oder Beschreibung des Idealzustands. • Der Text liefert eine ausreichend detaillierte Beschreibung, *wie* eine Arbeit ausgeführt werden muss.

Abbildung 2-3 Anforderungen an GMP-Vorgabedokumente (Vorschriften, Anweisungen)

Bei der Erstellung von Chargendokumenten, wie Herstellungs- und Verpackungsanweisungen, wird in der Regel mit **Masterdokumenten** gearbeitet. Diese enthalten sämtliche Angaben für die Herstellung bzw. Verpackung, *außer den chargenspezifischen Vorgaben*. Der EU-GMP-Leitfaden weist in Kapitel 4 ausdrücklich darauf hin, dass diese Masterdokumente vor ihrer Genehmigung sorgfältig überprüft werden müssen, damit sie den Angaben der Herstellungserlaubnis, der jeweiligen Marktzulassung und der Produktspezifikationen entsprechen. Wenn anschließend Herstellungs- und

Regeln für Unterschriften und Namenszeichen in aufzeichnenden Dokumenten, z. B. Protokolle, Checklisten, Logbücher, Geräteausdrucke (als Protokollanhänge):

1. **Alle** Arbeitsschritte sind mit Unterschrift (bzw. Namenszeichen) abzuzeichnen. Dabei gelten folgende Regeln:
   - Ein Namenszeichen pro Arbeitsabschnitt ist ausreichend (in Formblättern vorgegeben).
   - Es ist mindestens ein Namenszeichen pro Seite erforderlich.
   - Häkchen, Kreuzchen, Gänsefüßchen oder andere Symbole als Ersatz für das Namenszeichen sind nicht erlaubt.
   - Eingeklebte Ausdrucke oder Etiketten sind over-the-edge abzuzeichnen, d. h. so, dass sowohl der eingeklebte Beleg als auch das Trägerpapier beschriftet werden.
   - Zum Unterschreiben ist ein Kugelschreiber mit dokumentenechter Tinte zu verwenden (z. B. schwarz oder blau). Die Verwendung löschbarer Stifte (z. B. Bleistift) ist verboten.
2. **Doppelcheck vor Ort** (**Vier-Augen-Prinzip**): Eine zweite Person bestätigt *vor Ort* die korrekte Durchführung von qualitäts- oder prozesskritischen Schritten. Dabei gilt:
   - Jeder Schritt muss einzeln abgezeichnet werden.
   - Auch wiederholte Schritte dürfen nicht zusammengefasst werden.
   - Beide unterzeichnende Personen tragen Verantwortung.

   Beispiele: Einwaagen, Line-Cleaning, Line-Clearance, Visually-Clean-Prüfung vor Arbeitsbeginn
3. **Zweite Unterschrift beim Review**: Eine zweite Person (z. B. der Vorgesetzte) verifiziert die korrekte Berechnung und/oder Durchführung *anhand der Aufzeichnungen*.
   - Diese zweite Unterschrift kann gegebenenfalls auch zeitversetzt geleistet werden.
   - Die zweite Person muss zur Kontrolle nicht vor Ort sein.

   Beispiele: Bilanzierungen, Ausbeuteberechnungen, Kontrolle auf Vollständigkeit der Aufzeichnungen

Abbildung 2-4 Regeln für Unterschriften und Doppelchecks in Aufzeichnungen

transfers in andere Systeme kann es andernfalls zu Fehlern kommen. Schon zusätzliche Leerschläge, z. B. bei Datumsangaben zwischen Zahl, Monat und Jahr können zu Fehlern bei elektronischen Auswertungen führen.

Regeln zur einheitlichen Schreibweise in einem Unternehmen			
Datum	Tag	zweistellig	z. B. 09.
	Monat	zweistellig *ohne* Leerschlag davor und danach	z. B. 01.
		in Buchstaben *mit* Leerschlag davor und danach	Jan. oder Januar
	Jahr	2- oder 4-stellig	z. B. 20 oder 2020
Datumsanzeige		durch Punkt getrennt	z. B. 09.01.20
Uhrzeit	Stunden/ Minuten	jeweils zweistellig, getrennt durch einen Doppelpunkt	z. B. 09:29
Dezimalzahlen		durch Komma getrennt	z. B. 8,657

Abbildung 2-5 Beispiele für Regeln zur einheitlichen Schreibweise in einem Unternehmen

2.8 Muster-SOP „GMP-gerechte Dokumentation“

Dr. Christine Oechslein

Firmenname	**Standard-Arbeitsanweisung**	**Seite x von y**
SOP-017-02	GMP-gerechte Dokumentation	Gültig ab …

1 Geltungsbereich

Diese Standardarbeitsanweisung gilt am Standort [*Ort*] der [*Firmenname*] für sämtliche GMP-relevanten Bereiche aus:

[Liste der relevanten Bereiche]

erstellt: (Datum/Unterschrift)	
überprüft: (Datum/Unterschrift)	
genehmigt: (Datum/Unterschrift)	

Inhalt

1 Geltungsbereich 39

2 Ziel/Zweck 41

3 Anwendungsbereich 41

4 Definitionen/Abkürzungen 42

5 Grundlagen, mitgeltende Unterlagen 43
5.1 Grundlagen 43
5.2 Mitgeltende Unterlagen 43

6 Arbeitsablauf und Verantwortlichkeiten 43
6.1 Grundsätze 43
6.2 Regeln für die Protokollführung 43
6.3 Datumsangaben und Uhrzeiten 44
6.4 Korrekturen in handschriftlichen Aufzeichnungen 44
6.5 Umgang mit Rohdaten 45
6.6 Ausdrucke und Kopien 45
6.6.1 Ausdrucke 45
6.6.2 Kopien von Papierdokumenten 46
6.7 Führen von Logbüchern 46
6.8 Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten 48
6.8.1 Jeder Mitarbeiter 48
6.8.2 Raum-/Geräteverantwortlicher, Reagenzienverantwortlicher 48
6.8.3 Archivverantwortlicher der Qualitätssicherung 48
6.8.4 Leitung der Herstellung, der Qualitätskontrolle, der Qualitätssicherung, Leitung F&E 48

7 Führung und Ablage von Dokumenten 48

8 Anlagen 49

4 Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung

Prof. Dr. Markus Veit

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:
- Welche offiziellen Vorgabedokumente zur Datenintegrität gibt es?
- Welche allgemeinen Prinzipien sollten beachtet werden?
- Welche grundlegenden Anforderungen sollten erfüllt sein?

4.1 Einleitung

Datenintegrität muss heute als ein zentrales Element in den grundlegenden Anforderungen an das Pharmazeutische Qualitätssystem angesehen werden, so wie es im Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens beschrieben ist. Daher muss das Management eines Pharmazeutischen Unternehmens die dafür notwendigen Ressourcen zur Verfügung stellen und dafür sorgen, dass alle prinzipiellen Anforderungen umgesetzt werden. Das gilt auch für alle Lieferanten, Lohnhersteller, Lohnprüfungsunternehmen und Logistikunternehmen, mit denen das Pharmazeutische Unternehmen zusammenarbeitet. Der Ansatz, der dabei verfolgt werden sollte, ist – wie in vielen anderen Fällen heute auch – immer risikobasiert und beruht auf den Grundsätzen des pharmazeutischen Qualitäts-Risikomanagements (ICH Q9). Dazu gehört auch eine regelmäßige Bewertung, ob die getroffenen Maßnahmen angemessen und ausreichend sind. Die Kritikalität der jeweils betrachteten Daten spielt dabei eine große Rolle und sollte sorgfältig bewertet werden. Es ist klar, dass alle Daten, die zur Chargenfreigabe beitragen, kritischer sind als solche, die nicht unmittelbar freigaberelevant sind, wie beispielsweise die Reinigung des Lagers.

Daten haben dabei einen **Lebenszyklus**, der einem einheitlichen Pfad folgt: Datengenerierung, Datenerfassung, Datenprozessierung, Datenbewertung und darauf basierend die Verwendung der Daten (oder entsprechender Ergebnisse) für Entscheidungen, die Speicherung von Daten, sowie das Löschen oder Vernichten von Daten. Der erste Teil dieses Lebenszyklus ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Da Daten immer generiert werden, um Entscheidungen zu treffen oder Festlegungen zu machen, strahlt das Thema Datenintegrität in viele andere Bereiche von GxP aus.

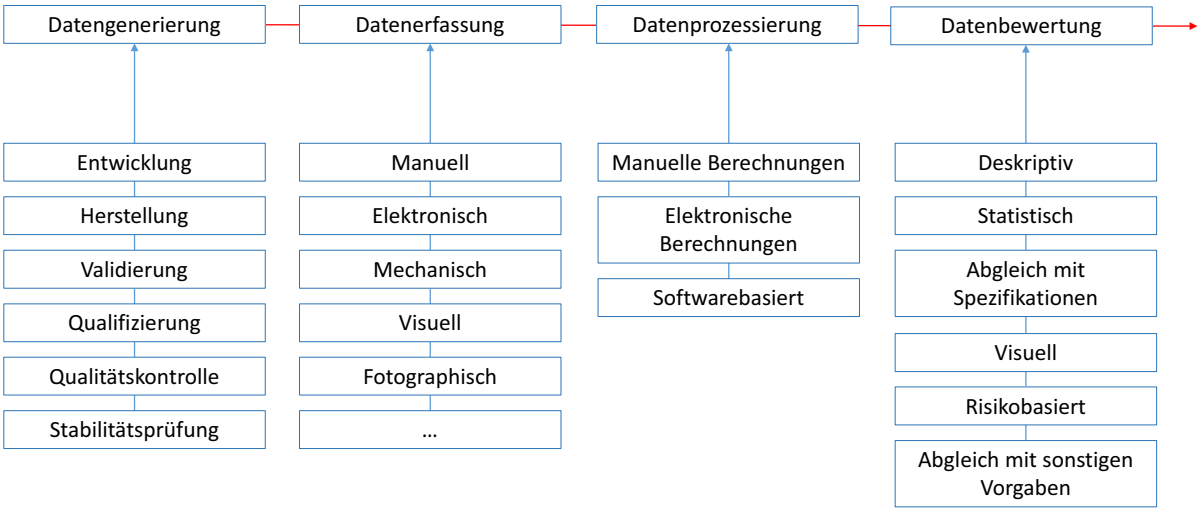


Abbildung 4-1 Erste Lebenszyklusphase von Daten, die dann die Grundlage von Entscheidungen bilden

4.2 Offizielle Vorgabedokumente

Grundprinzipien zur Datenintegrität sind im Kapitel 4 *Dokumentation* sowie im Annex 11 *Computergestützte Systeme* des EU-GMP-Leitfadens dargestellt.

2015 wurden zunächst von der MHRA und der WHO Leitlinien-Entwürfe publiziert, die sich dem Thema Datenintegrität widmen. Das MHRA-Dokument wurde zwischenzeitlich mehrfach überarbeitet, das WHO-Dokument wurde 2016 finalisiert. Nachdem das Thema auch bei der FDA in den letzten Jahren immer wieder im Fokus von *Warning Letters* stand, hat auch die FDA im April 2016 ein Frage-und-Antwort-Papier zur Datenintegrität publiziert, das im Dezember 2018 finalisiert wurde.

In Europa, wo GMP-übergeordnete Vorgaben von der Kommission kommen und in ihrer Auslegung von der *Inspectors Working Party* der EMA interpretiert werden, muss es als ein ungewöhnlicher Vorgang angesehen werden, dass die MHRA als eine nationale Behörde zunächst im Alleingang eine Leitlinie veröffentlicht, bevor sich 2016 die Inspectors Working Party der EMA ebenfalls mit dem Thema beschäftigte und ein Frage-und-Antwort-Papier zur Datenintegrität publizierte. Daneben gibt es auch internationale Vorgabedokumente der PIC/S und ISPE, die schon länger existieren und auch eine Reihe von Aspekten zur Datenintegrität berühren; der kostenpflichtige ISPE-Guide wurde im März 2017 in ergänzter und überarbeiteter Form publiziert (siehe Abbildung 4-2).

Diese Aktivitäten haben dazu geführt, dass zu der Thematik eine Reihe von Publikationen veröffentlicht wurde. Bemerkenswert sind dabei vier Publikationen von R. D. McDowall, in denen die MHRA-Leitlinie kritisch kommentiert wird (siehe Kapitel 8 *Informationsquellen*, Abschnitt *Fachliteratur und Publikationen englisch*). Die dort gemachten Kommentare können vom Autor nachvollzogen werden. Darüber hinaus gibt es auch offensichtliche Inkonsistenzen zwischen der MHRA-Leitlinie und dem EU-GMP-Leitfaden.

Eine Übersicht der offiziellen **Vorgabedokumente** zur Datenintegrität zeigt Abbildung 4-2.

Offizielle Vorgabedokumente zur Datenintegrität
Grundprinzipien der Dokumentation und Datenintegrität: • EU-GMP-Leitfaden Kapitel 4 *Dokumentation* • EU-GMP-Leitfaden Annex 11 *Computergestützte Systeme* • AMWHV (§10) • 21 CFR Parts 11, 211, 803 • FDA Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application (August 2003) • USP <1029> *Good Documentation Guidelines*
Aktuelle Leitlinien zur Datenintegrität: • WHO Guidance on good data and record management practices (WHO Technical Report Series No. 996, Annex 5, 2016) • EMA (Inspectors working Group) Q&A Data Integrity (August 2016) • GAMP/ISPE Guide: Records and Data Integrity (März 2017) • MHRA GxP Data Integrity Guidance and Definitions (März 2018) • FDA Q&A Data Integrity and Compliance With CGMP (Dezember 2018) • PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (Juli 2021)

Abbildung 4-2 Offizielle Vorgabedokumente zur Datenintegrität

4.3 Allgemeine Prinzipien und wichtige Definitionen

Die MHRA-Leitlinie definiert **Datenintegrität** als das Ausmaß, in dem alle Daten über ihren gesamten Lebenszyklus vollständig, konsistent und richtig vorliegen. Es sollten risikobasiert angemessene Systeme etabliert sein, mit denen sichergestellt wird, dass Daten, unabhängig davon, in welchem Format sie generiert werden, so aufgezeichnet, verarbeitet, gesichert und verwendet werden, dass eine vollständige, konsistente und genaue Dokumentation über deren gesamten Lebenszyklus garantiert werden kann. Dieses Datenüberwachungssystem sollte das Thema *Dateneigentum* während des gesamten Lebenszyklus adressieren. Außerdem sollten das Design, der Betrieb und die Überwachung von Prozessen und Systemen berücksichtigt werden, um den Grundsätzen der Datenintegrität, einschließlich beabsichtigter und unbeabsichtigter Informationsänderungen, gerecht zu werden.

Daten sollten dabei den **ALCOA-Prinzipien** entsprechen und folgende Eigenschaften aufweisen:

- **A** – attributable
  Daten müssen eindeutig zugeordnet werden können
  - zu der Person, die die Daten generiert,
  - zu dem Gerät, mit dem die Daten generiert werden,
  - zu der Ausrüstung, die bei der Datengenerierung verwendet wird,
  - zu einem bestimmten Datensatz (bspw. einer Probensequenz),
  - zu der Software, die zur Datenaufzeichnung und/oder Prozessierung verwendet wird.
- **L** – legible and permanent
  Daten müssen permanent lesbar sein.
- **C** – contemporaneous
  Daten müssen aktuell bzw. zeitnah aufgezeichnet sein.
- **O** – original
  Daten müssen in originaler Form oder als Eins-zu-eins-Kopie (*true copy*) vorliegen.
- **A** – accurate
  Daten müssen richtig sein.

Da mit den ALCOA-Prinzipien nicht alle Aspekte der Datenintegrität abgedeckt sind, werden diese häufig erweitert und als **ALCOA plus** bezeichnet. Eine solche Erweiterung hat auch McDowall[1] vorgeschlagen:

- **Verfügbarkeit** Daten sollten für eine Überprüfung und ein Audit oder eine Inspektion über die gesamte Lebensdauer des Dokuments verfügbar sein.
- **Vollständigkeit** Alle Daten liegen vor und sind verfügbar.
- **Konsistenz** Alle Elemente des Dokuments, wie z. B. der zeitliche Ablauf, folgen einem Ablauf und sind in der erwarteten Reihenfolge datiert oder mit einem Zeitstempel versehen.
- **Beständigkeit** Daten sollten auf bewährten Speichermedien gespeichert sein (als Papierversion oder elektronisch).
- **Lesbarkeit** Daten sollten leicht zu lesen sein.
- **Vertrauenswürdigkeit** Die Daten und die Aufzeichnung sind unverfälscht.

Im GMP-Umfeld wird häufig von **Rohdaten** gesprochen; dieser Begriff wird jedoch in den Regelwerken nicht einheitlich definiert (siehe Abbildung 4-3).

Definition „Rohdaten“
Im *EU-GMP-Leitfaden* wird ausgeführt, dass alle Daten als Rohdaten definiert werden sollen, die für Qualitätsentscheidungen herangezogen werden. (Part I, Kapitel 4, Abschnitt *Erforderliche GMP-Dokumentation (nach Typus)*)
Die *MHRA-Leitlinie* definiert Rohdaten als Originalaufzeichnungen oder -dokumentationen, gespeichert in dem Format, in dem sie ursprünglich generiert wurden (d. h. als Papierversion oder elektronisch) oder als *Eins-zu-eins-Kopie*. Rohdaten müssen zeitgleich und genau aufgezeichnet werden, und zwar unter Verwendung beständiger Medien. Bei einfachen elektronischen Geräten, die keine elektronischen Daten speichern oder nur einen Ausdruck der Daten erstellen (z. B. Waage oder pH-Meter), stellt der Ausdruck die Rohdaten dar. (MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry)

Abbildung 4-3 Definition „Rohdaten“

Die Definition der MHRA ist einerseits inkonsistent mit den Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens, andererseits sehr viel mehr den Definitionen angenähert, die man allgemein im Bereich der Lebenswissenschaften für Rohdaten findet.

Die im EU-GMP-Leitfaden niedergelegte Anforderung, alle Daten als Rohdaten zu kategorisieren, die zu Qualitätsentscheidungen herangezogen werden, erscheint aus Sicht des Autors sehr unglücklich, weil so nicht mehr zwischen prozessierten bzw. abgeleiteten und den originär erhobenen Daten unterschieden wird. Auch im GMP-Leitfaden mit seinen Anhängen wird dieses Konzept nicht konsistent umgesetzt und häufig ist von *Daten* die Rede, wenn *Rohdaten* im Sinne des EU-GMP-Leitfadens gemeint sind.

Aber auch eine Differenzierung, mit der Rohdaten als alle originären Daten kategorisiert werden, impliziert Unschärfe; denkt man beispielsweise an eine Fourier-Transformation spektroskopischer Daten, bei der man sicherlich beide Datensätze, die transformierten und die originär aufgezeichneten, als Rohdaten bezeichnen würde.

Zusätzlich kompliziert wird die Kategorisierung von Daten durch die Kategorie **Metadaten** (Definition siehe Abbildung 4-4).

1. *R.D. McDowall, Ph.D (2011) Scientific Computing. Ensuring Data Integrity in a Regulated Environment*

Die Autoren

Dr. Michael Hiob
michael.hiob@sozmi.landsh.de



Apotheker, Regierungspharmaziedirektor
Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel

Nach dem Studium und Promotion im Fachbereich Pharmazie war er im Bereich der Arzneimittelüberwachung als Laborleiter und GMP-Inspektor tätig. Heute ist er als Referent u. a. für die Aufsicht über die GMP-Überwachung zuständig.

Herr Dr. Hiob ist Mitglied der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB) der obersten Landesgesundheitsbehörden.

Zuvor war er über zehn Jahre Leiter der Expertenfachgruppe Qualifizierung/Validierung und (Co-)Autor des Aide-Mémoires „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle". Darüber hinaus war er in internationalen Gremien tätig, unter anderem als Experte bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).

Dr. Markus Limberger
m.limberger@quasaar.de



Chemiker, Geschäftsführer
Quasaar GmbH, Bexbach

Dr. Markus Limberger ist Mitbegründer der QUASAAR GmbH, die seit 2015 GMP-Kompetenz im Rahmen der Produktentwicklung und Produktkontrolle für den Pharma- und Life-Science-Bereich anbietet. Zu seinen Spezialgebieten gehören u. a. Methodentransfer, OOX-Prozess, Qualifizierung von Standardsubstanzen und Reagenzien, Auditwesen und Effizienzsteigerung im Labor.

Herr Dr. Limberger studierte Chemie an der Universität des Saarlandes und promovierte 1999 in pharmazeutischer und medizinischer Chemie (Herrmann-Schlosser-Stipendium, Phoenix Pharmazie Wissenschaftspreis 2000). Nach Tätigkeiten im Bereich der galenischen Entwicklung, Charakterisierung von Wirkstoffen sowie Pharmazeutischen Analytik wechselte er 2002 zur PHAST GmbH, wo er bis 2014 federführend für den Aufbau der Qualitätskontrolle (FDA-approved) und GMP-Bereiche verantwortlich war.

Herr Dr. Limberger ist aktiver Fachreferent und -autor. Wissenschaftlich befasst er sich mit der Entwicklung sowie Implementierung innovativer Methoden und Techniken in das GMP-Umfeld unter Gewährleistung der GMP-Compliance. Herr Dr. Limberger ist Mitglied der APV (Fachgruppe Qualitätssicherung und Analytik, Pharmaexperte) und gehört seit 2014 zum Autorenteam der GMP-Verlag Peither AG.

Dr. Christine Oechslein
c.oechslein@gmp-praxis.de



Apothekerin
GMP-Praxis, Bad Säckingen

Dr. Christine Oechslein führt als freiberufliche GMP-Trainerin interne GMP-Trainings bei Pharmafirmen, Wirkstoffherstellern und Zuliefererbetrieben durch. Zuvor war sie viele Jahre in der Pharmaindustrie tätig. Als Referentin bei verschiedenen Veranstaltern und als Autorin vermittelt sie GMP-Wissen mit den Schwerpunkten Prozessvalidierung, GMP-Training und GMP in der Entwicklung.

Nach dem Studium der Pharmazie begann Frau Dr. Oechslein ihre Berufslaufbahn 1987 bei Kettelhack-Riker als Projektleiterin. Später wechselte sie zu Sandoz Pharma, wo sie als Laborleiterin für die Entwicklung neuartiger Drug Delivery Systems für Peptid-Wirkstoffe verantwortlich war. Außerdem gehörten Rezeptur- und Prozessentwicklung, Prozessvalidierung und Klinikmusterbereitstellung zu ihren Aufgaben. Parallel dazu fertigte sie ihre Dissertation an. Nach ihrem Wechsel in die Qualitätssicherung konzipierte sie ein Qualitätssicherungshandbuch für die pharmazeutische Entwicklung, verwaltete das SOP-System und begleitete Prozessvalidierungen.

Seit 1997 war sie als freiberufliche Mitarbeiterin im Bereich Qualitätssysteme bei Novartis Pharma AG beschäftigt. Parallel dazu qualifizierte sie sich durch ein Kontaktstudium an der Pädagogischen Hochschule Freiburg zur GMP-Trainerin. Sie ist Autorin zahlreicher Fachpublikationen.

Markus Roemer
markus.roemer@comes-services.com



Dipl. Ing., Berater
comes compliance services, Ravensburg

Markus Roemer arbeitet als unabhängiger Berater bei comes compliance services in Ravensburg. Sein Themenspektrum ist vielseitig und umfasst u. a. die Validierung computergestützter Systeme, Auditing, Qualitätsmanagement, Projektmanagement und Compliance Management. Seit 2008 engagiert er sich als Botschafter für das Chapter Deutschland, Österreich und Schweiz bei der ISPE.

Nach dem Ingenieurstudium hat Herr Roemer seine berufliche Laufbahn als Teammitglied der Computervalidierung bei der Vetter Pharma-Fertigung in Ravensburg begonnen. Nach einem Wechsel zum MES-Systemanbieter Propack Data GmbH in Karlsruhe war er dort als Quality Manager für EBR-Projekte tätig.

2003 wechselte Herr Roemer als Senior Validation Consultant zu Invensys Validation Technologies in Montreal, Kanada und begleitete globale IT- und Validierungsprojekte im Ausland. Bei der Firma Systec & Services konnte er anschließend seine globalen Kunden- und Lieferantenerfahrungen als Leiter des Compliance Services und Qualitätsmanagements einbringen.

Prof. Dr. Markus Veit
m.veit@alphatopics.de



Apotheker
Alphatopics GmbH, Kaufering

Prof. Dr. Markus Veit ist Gründer und Geschäftsführer der ALPHATOPICS GmbH in Kaufering. Außerdem ist er Mitglied im Ausschuss Pharmazeutische Chemie der deutschen Arzneibuchkommission. Im Rahmen seiner akademischen Lehrtätigkeit hält er Vorlesungen an den Universitäten Frankfurt und Berlin.

Nach dem Studium der Pharmazie in Frankfurt promovierte Herr Veit bis 1990 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg und habilitierte dort 1997. Er ist Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik. In den vergangenen 30 Jahren war er als Geschäftsführer in Dienstleistungsunternehmen für die Pharmazeutische Industrie mit den Schwerpunkten Arzneimittelentwicklung, -herstellung, -prüfung und -zulassung tätig. Gleichzeitig konzipierte und leitete er zahlreiche Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für Mitarbeitende der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie.

Cornelia Wawretschek
cornelia.wawretschek@gxp-services.de



Pharmazeutisch-technische Assistentin
GxP-Services Cornelia Wawretschek, Berlin

Cornelia Wawretschek verfügt über langjährige praktische Erfahrung auf den Gebieten Pharmazeutische Verfahren und Analytik mit den Kompetenzschwerpunkten Entwicklung fester, halbfester und flüssiger Arzneiformen, Sterilfertigung sowie Klinische Prüfpräparate. Sie war viele Jahre freiberuflich als Beraterin tätig und ist Co-Autorin der SOP-Sammlung der GMP-Verlag Peither AG.

Frau Wawretschek begann ihre Berufslaufbahn in der pharmazeutischen Industrie 1986 bei der Schering AG, Berlin (jetzt: Bayer HealthCare Pharmaceuticals). Dort unterstützte sie als Referentin die pharmazeutischen, chemischen und analytischen Entwicklungsfunktionen des Standorts Berlin auf dem Gebiet der Qualitätssicherung. Dazu gehörten vor allem die Vorbereitung und Begleitung behördlicher Inspektionen und Qualitätsaudits.

2001 gründete Frau Wawretschek das Unternehmen GxP-Services, Berlin. Sie beriet Pharma- und Biotechnologieunternehmen beim Aufbau und der Aktualisierung Pharmazeutischer Qualitätssysteme und erstellte für sie SOPs. Weitere Schwerpunkte waren die Vor- und Nachbereitung von behördlichen Inspektionen, die Erstellung von Modulen zur Planung und Verwaltung von Schulungen und die Durchführung von Trainingsmaßnahmen.

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-298-5

2. Auflage 2022

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2022 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Michael Lammel
Aufsichtsrat: Thomas Peither (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: redaktion@gmp-verlag.de
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Staufen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen keine Haftung.