Roemer, Veit

Computergestützte Systeme im GMP-Umfeld

Hardware und Software GMP-konform validieren und betreiben



GMP-Fachwissen TECHNIK

GMP-BERATER Auszug



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-171-1

1. Auflage 2019

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

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag Karlstraße 2 79650 Schopfheim (Germany) Telefon +49 7622 66686-70 Telefax +49 7622 66686-77 service@gmp-verlag.de www.gmp-verlag.de

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG

Lektorat, Korrektorat: Dr. Doris Borchert, Maas & Peither AG Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG

Titelfoto: Bildagentur Fotolia

Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Wichtiger Hinweis:

Die Daten und Informationen in diesem Werk wurden mit größter Sorgfalt erarbeitet und zusammengestellt. Verlag, Autoren und Übersetzer können jedoch für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen.

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort

Computergestützte Systeme spielen heute eine zentrale Rolle bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln. Dies erklärt auch, warum solche Systeme unter GMP-Gesichtspunkten validiert sein müssen.

Markus Roemer erläutert, welche **Anforderungen** bei der Validierung computergestützter Systeme zu beachten sind. Neben den verbindlichen Regularien gibt es zahlreiche Leitlinien mit Empfehlungscharakter, die den Stand der Technik repräsentieren. Hierzu zählt auch der GAMP®5.

Eine wichtige Voraussetzung für die Validierung ist das Verständnis des **System-Lebenszyklus**, der von der Planung bis zur Stilllegung reicht. Für die eigentliche Validierung wird das sogenannte V-Modell zur Darstellung der Spezifikations- und zugehörigen Testphasen herangezogen.

Die **Systemklassifizierung** gemäß GAMP®5 sieht vier Softwareklassen vor, die sich in ihrer Komplexität und dem dazugehörigen Validierungsumfang unterscheiden. Diese Einstufung muss über einen Prozess des **Risikomanagements** weiter verfeinert werden. Ziel ist es, die erkannten Risiken zu bewerten und durch geeignete Maßnahmen zu minimieren.

Die eigentliche **Validierung** umfasst die Festlegung der Rollen und Verantwortlichkeiten, das Aufstellen einer Validierungspolitik, die Inventarisierung der Systeme, die Erstellung und Abarbeitung der Validierungspläne und die Zusammenfassung und Auswertung der Ergebnisse in den Validierungsberichten. Markus Roemer gibt wichtige Tipps, worauf Sie bei der Erstellung der Vorgabedokumente achten sollten und erläutert verschiedene Testtechniken.

Für den **Betrieb** eines computergestützten Systems müssen zahlreiche Abläufe definiert, in SOPs beschrieben und geschult werden. Zu den relevanten Themen zählen Zugangsberechtigungen, Datensicherung und Archivierung, Notfallplanung und Datenwiederherstellung, der Umgang mit Änderungen und Fehlern, die periodische Überprüfung und die letztendliche Stilllegung des Systems.

Werden für die Validierung **externe Dienstleister** hinzugezogen, müssen diese vor der Auftragsvergabe qualifiziert werden. In Kapitel 7 finden Sie einen Fragenkatalog zur Bewertung von Dienstleistern und Lieferanten, mit dem Sie sich auf die Auditierung vorbereiten können. Hilfreiche Tipps zu wichtigen Inhalten des Dienstleistungsvertrags ergänzen die Ausführungen.

Kaum ein Bereich entwickelt sich so rasant wie die Informationstechnologie. Daher wird der Anwender immer wieder mit neuen, **speziellen Fragestellungen** konfrontiert. Hierzu zählen Rohdatenmanagement und elektronische Unterschriften ebenso wie die Anwendung mobiler Apps und die Datenspeicherung in Clouds.

Dabei hat die grundlegende Forderung nach **Datenintegrität** in jüngster Zeit einen besonderen Stellenwert eingenommen. Prof. Dr. Markus Veit beschreibt in Kapitel 9 die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität, die

aus den aktuellen Vorgabedokumenten abgeleitet werden können. Zur Einhaltung der Vorgaben sollten geeignete Überwachungssysteme vorhanden sein. Außerdem sollten regelmäßig Personalschulungen durchgeführt werden. Die Forderung nach Datenintegrität bezieht sich auf den gesamten Lebenszyklus und schließt auch die Archivierung mit ein.

Viele Abbildungen, Beispiele, Tabellen und Checklisten erleichtern die Einarbeitung in das Thema Computergestützte Systeme. Am Ende des Buches finden Sie in den Informationsquellen ein umfangreiches Verzeichnis von weiterführender Literatur und Regelwerken als Grundlage für eine Vertiefung in die Materie.

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Computergestützte Systeme, 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, Oktober 2017

Inhaltsverzeichnis

Vor	Vorwort		
1	Zielsetzung und Bedeutung der Computervalidierung	3	
2	Regulatorische Anforderungen und Leitlinien für die Validierung computergestützter Systeme	11	
2.A	Deutschland	12	
2.B	Europa	12	
2.C 2.D	USA Inspektionsleitlinien	20 24	
2.E	Industrieleitlinien	26	
3	System-Lebenszyklus	28	
3.A	Das "V-Modell"	29	
3.B	Softwareentwicklung	32	
3.C	Konfiguration und Anpassung (Customization)	34	
4	Systemklassifizierung und Risikomanagement	37	
4.A	Systemklassifizierung nach ISPE GAMP©5	37	
4.B	Risikomanagement	42	
5	Validierung computergestützter Systeme	50	
5.A	Validierungsorganisation	51	
5.B	Validierungsplan	56	
5.C	Spezifikationen (Lasten-/Pflichtenheft)	59	
5.D 5.E	Unit-, Integrations-, System- und Akzeptanztests Validierungsbericht	61 68	
5.F	Datenmigration und Inbetriebnahme	69	
5.G	Beispiele	70	
5.H	Retrospektive Betrachtung von Altsystemen	79	
6	Betrieb computergestützter Systeme	83	
6.A	Systembeschreibungen	83	
6.B	Anwenderschulung	83	
6.C	Arbeitsanweisungen (SOPs)	84	
6.D	Zugangsberechtigungen und Sicherheit (Virenschutz)	84	
6.E	Datensicherung (Backup) und Archivierung	86	
6.F	Notfallpläne	88	
6.G	Änderungs- und Fehlermeldewesen	89	
6.H	Periodische Überprüfung	92	
6.l	Stilllegung von computergestützten Systemen	92	

7	Externe Dienstleister	94
7.A	Verlagerung von Tätigkeiten	94
7.B	Dienstleistungsvertrag	
	(Service Level Agreement)	95
7.C	Bewertung von Lieferanten und Dienstleistern	101
8	Spezielle Fragestellungen im Zusammenhang	
	mit der Validierung computergestützter Systeme	106
8.A	Elektronische Unterschrift und elektronische Aufzeichnungen	106
8.B	Rohdaten-Management und Datenintegrität	108
8.C	Validierung von mobilen Apps	111
8.D	Cloud-Lösungen und Hosting	112
9	Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in	
	GxP-regulierter Umgebung	116
9.A	Einleitung	116
9.B	Offizielle Vorgabedokumente	117
9.C	Allgemeine Prinzipien und wichtige Definitionen	118
9.D	Die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität	123
9.E	Maßnahmen zur Umsetzung und Überwachung der Datenintegrität	128
9.F	Lebenszyklus von Daten	128
10	Informationsquellen	130
Die A	Autoren	134
Inde	x	137

1 Zielsetzung und Bedeutung der Computervalidierung

Markus Roemer

Hier finden Sie Antwort auf folgende Fragen:

- Was ist ein computergestütztes System?
- Was versteht man unter "Computervalidierung"?
- Welche Rolle spielen Qualitätsmanagement und Risikomanagement für die Computervalidierung?
- · Welche Bedeutung hat die Qualifizierung der IT-Infrastruktur?
- · Wie sind Aufwand und Nutzen der Computervalidierung einzuschätzen?

Was wäre die moderne Arzneimittelherstellung ohne Computer? Von der Bestellung der Ausgangstoffe bis zur Auslieferung des fertigen Arzneimittels gibt es kaum noch einen Arbeitsschritt, der nicht in irgendeiner Weise von der ordnungsgemäßen Funktion eines computergestützten Systems abhängig ist. So gesehen ist es nicht verwunderlich, dass der Validierung computergestützter Systeme eine zentrale Bedeutung zukommt.

In diesem Kapitel erfahren Sie, welche regulatorischen Anforderungen dabei zu beachten sind, und in welchen Leitlinien Sie nützliche Informationen zur Umsetzung in die Praxis finden (siehe Kapitel 2 Regulatorische Anforderungen und Leitlinien für die Validierung computergestützter Systeme). Eine wichtige Voraussetzung für die Validierung ist das Verständnis des System-Lebenszyklus, der in Kapitel 3 System-Lebenszyklus vorgestellt wird. Systemklassifizierung und Risikomanagement sind wichtige Elemente, um Umfang und Tiefe der Validierung richtig einzuplanen. Ihre Anwendung wird in Kapitel 4 Systemklassifizierung und Risikomanagement erläutert. Die einzelnen Schritte der Validierung werden in Kapitel 5 Validierung computergestützter Systeme ausführlich beschrieben und anhand von Beispielen veranschaulicht. Welche Aspekte beim Betrieb eines computergestützten Systems aus GMP-Sicht relevant sind, erfahren Sie in Kapitel 6 Betrieb computergestützter Systeme. Welche Besonderheiten bei der Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern zu beachten sind, erfahren Sie in Kapitel 7 Externe Dienstleister. Auch auf spezielle Fragestellungen wie Rohdatenmanagement oder Cloud-Lösungen soll eingegangen werden (siehe Kapitel 8 Spezielle Fragestellungen im Zusammenhang mit der Validierung computergestützter Systeme).

Zentrales Thema dieses Kapitels ist die Validierung von computergestützten Systemen, die im allgemeinen Sprachgebrauch häufig als **Computervalidierung** bezeichnet wird. Der Begriff *computergestütztes System* ist dabei histo-

risch geprägt, wird hier thematisch aber breiter aufgestellt, um die heutige Komplexität, den Stand der Technik und deren Zusammenhänge richtig darzustellen.

Vom computergestützten System zur Informationstechnologie

Mit dem Aufkommen von Computern in der Industrie in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde auch damit begonnen, die Qualität solcher Systeme mit regulatorischen Forderungen zu belegen. Ein bekanntes Beispiel ist das *Blue Book* ("Guide to Inspection of Computerised Systems") der FDA aus dem Jahre 1983. Hier wurde z.B. schematisch eine Zentrale Recheneinheit (CPU) über zwei Kabel an eine analoge Signalquelle verbunden dargestellt, oder über die Möglichkeit von Netzwerken (z.B. über Satelliten) zwischen zwei verschiedenen Standorten geschrieben. Dies wirkt aus heutiger Sicht zwar amüsant, aber die Grundprinzipien der Validierung aus dem o.g. *Blue Book* sind interessanterweise heute noch zutreffend. Heutige Systeme oder Applikationen fallen dabei eher in den weiteren Bereich der *Informationstechnologie* (kurz: IT) und repräsentieren damit den sogenannten Stand der Technik, welcher grundlegend sehr verschieden geartet sein kann.

Die Validierung von computergestützten Systemen ist eine *interdisziplinäre* Aufgabe, die u.a. folgende **Elemente** beinhalten kann:

- Prozessanalyse
- Anforderungsmanagement
- Projektmanagement und -methoden
- ► Risikomanagement-Methoden
- Spezifikationen / Systembeschreibungen
- Software-Entwicklungsstandards
- ► Test-Management und Automatisierung
- IT-Management und Services
- ▶ Gute Dokumentationspraxis / Qualitätsmanagement

Eine Beteiligung von ausgewiesenen Fachexperten in diesen verschiedenen Aufgaben, die im Englischen *Subject Matter Experts* (SME) genannt werden, kann damit erforderlich sein.

Risikobasierte Validierung und skalierbare Modelle

Im Folgenden wird bewusst die Validierung ohne die traditionelle Darstellung eines V-Modells oder die herkömmlichen Phasen (DQ, IQ, OQ, PQ) beschrieben. Stattdessen werden skalierbare Validierungsmodelle dargestellt, sowie die dazugehörigen Kriterien zur Auswahl des geeigneten Modells.

Diese Kriterien führen zu einem sogenannten risikobasierten Validierungsansatz, der die Prozesse und Systemeigenschaften berücksichtigt. Daher wird eine mögliche Kategorisierung von Systemen vorgestellt. Generell gibt es eine Vielfalt von verschiedenen Validierungsobjekten wie z.B. IT-Systeme, Applikationen, Tabellenkalkulationsprogramme, Prozessanlagen oder Laborsysteme, für die der geeignete und passende Validierungsansatz bestimmt werden muss. Dieser ist auch abhängig von der (GMP-) Kritikalität der Daten, die im Speziellen auf einem dieser Systeme verarbeitet oder gespeichert werden.

Qualitätssysteme

Die Validierung computergestützter Systeme ist ein wichtiger Bestandteil eines Pharmazeutischen Qualitätssystems (PQS) bzw. eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) von Lieferanten und Dienstleistern. Die Validierung muss in dieses System integriert sein, zum Beispiel für die Dokumentenverwaltung der Validierungsaufzeichnungen oder die Regelung von Verantwortlichkeiten. Grundsätzlich sind IT-Projekte immer kommerziell oder vertraglich verbunden über einen Auftraggeber (z.B. pharmazeutischer Betreiber; Lastenheft) und einen Auftragnehmer (Lieferant, Dienstleister; Pflichtenheft). Beide Parteien müssen über ein entsprechendes, nachweisbares PQS bzw. QMS verfügen. Dies gilt auch, wenn der Auftragnehmer firmenintern für die Umsetzung verantwortlich wäre (z.B. IT-Abteilung). Je nach Bewertung und Komplexität eines IT-Projekts sollte eine Lieferantenbewertung über verschiedene Methoden einer Qualifizierung (z.B. Auditierung) erfolgen. Neben der qualitätsrelevanten Bewertung von Auftragnehmern können oftmals auch vertragliche Aspekte hinzu kommen, die in Qualitätsvereinbarungen (Quality Agreements) festgelegt sein müssen (z.B. Outsourcing, Gewährleistung, Antwortzeiten, etc.).

Eine wichtige Basis des Qualitätsmanagements ist das *Risikomanagement*, das auch für die Validierung in verschiedenen Phasen und Ausprägungen angewendet werden soll. Hieraus entstehen diverse qualitätsrelevante und nachvollziehbare Entscheidungen (*Quality Decisions*), die ebenso dokumentiert und nachweisbar sein müssen und im Validierungsansatz enthalten sind.

IT-Service-Management und Anwendungen

Viele Systeme werden im IT-Netzwerk und nicht als Einzelplatzlösung betrieben, was thematisch zur **Qualifizierung der IT-Infrastruktur** führt. Ferner werden im Rahmen von Prozessoptimierungen auch Systeme über Schnittstellen für den (bi-direktionalen) Datenaustausch miteinander verbunden. Solche Schnittstellen und die daraus resultierende, routinemäßige Datenübertragung müssen in die Überlegungen für die Validierung ebenso eingehen. Selbst die Festlegung, wo exakt die Systemgrenzen zu ziehen sind, ist nicht leicht zu treffen. Oft wird auch über IT-Lösungen gesprochen, die wiederum aus einzelnen IT-Systemen (von verschiedenen Herstellern) bestehen können.

Zu den heutigen Validierungsaufgaben gehört oftmals auch die Ablösung von bestehenden, im Betrieb befindlichen Systemen durch neue Systeme. Dabei kann zusätzlich die Anforderung einer *Datenmigration* und deren Validie-

- ▶ Planung von Systemänderungen (z.B. Versionserhöhung der Datenbank, Änderung des Betriebssystems)
- ▶ Bewertung der Abweichungen aus der Lieferantenbewertung
- Auswahl des IT-Sicherheitskonzepts
- Änderungen der Projektorganisation
- Auswahl von Lieferanten oder Dienstleistern
- Auswahl einer Technologie

Was sind die Ergebnisse einer Risikobewertung?

Als Ergebnis einer Risikobewertung werden Entscheidungen für risikoreduzierende Maßnahmen getroffen, die technisch oder prozedural umgesetzt werden müssen. In diesem Zusammenhang soll nochmals explizit auf die Anforderung bzw. die Nachweispflicht gemäß Annex 11 hingewiesen werden: "Wird eine manuelle Tätigkeit durch ein computergestütztes System ersetzt, darf es in der Folge nicht zu einer Beeinträchtigung der Produktqualität, der Prozesskontrolle oder der Qualitätssicherung kommen. Dabei darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen." Das heißt, dass man grundsätzlich einen manuellen Prozess mit einem computergestützten Prozess vergleichen und einer Risikobewertung unterziehen muss (vgl. FMEA-Methode).

Mithilfe von Risikoanalysen sollen die kritischen Faktoren von Systemen bzw. Anlagen oder Prozessen bestimmt und die erforderlichen Aktivitäten abgeleitet werden. Im ICH Q9 *Qualitätsrisikomanagement* – seit Anfang 2011 Bestandteil des Teil III des EU-GMP-Leitfadens – werden dazu ausgewählte Methoden vorgestellt, die auch die Computervalidierung betreffen:

- ► Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (*Failure Mode Effects Analysis*, FMEA)
- ► HACCP-Konzept (Hazard Analysis of Critical Control Points)
- ► Fehlerbaum-Analyse (Fault Tree Analysis, FTA)
- ► Ishikawa-Methode (Fischgrätenmodell, Fishbone-Analysis)

Die *Methodenauswahl* erfolgt in Eigenverantwortung durch den pharmazeutischen Hersteller. Die Risikoanalyse muss anhand eines nachvollziehbar festgelegten und genehmigten Verfahrens durchgeführt werden. Diese Methoden sollen hier nicht im Einzelnen betrachtet oder erklärt werden; im Rahmen des ICH Q9 wurde ein komplettes und frei verfügbares "Briefing Package" für das Risikomanagement veröffentlicht³. Dort sind die verschiedenen Methoden dargestellt, teilweise auch mit anwendbaren Praxisbeispielen für die Computervalidierung. Neben den genannten Methoden kann auch eine Entscheidungsmatrix erstellt werden, die bei verschiedenen Optionsmöglichkeiten hilfreich sein kann.

^{3.} http://www.ich.org/products/guidelines/quality/q9-briefing-pack/briefing-pack.html

Die Leitlinie ISPE GAMP©5 propagiert intensiv eine risikobasierte bzw. wissenschaftlich fundierte Validierungsstrategie, da aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Systemen und Prozessen solch eine Bewertung bzw. Konkretisierung dringend erforderlich ist.

In der Leitlinie wird eine relativ einfache grafische Darstellung zur Vermittlung für den Leser gewählt, die den Prinzipien einer FMEA-Methode entspricht (siehe Abbildung 4-2).

Risiko	Kleines Schadenmaß	Mittleres Schadenmaß	Großes Schadenmaß
Hohe Wahrscheinlichkeit	2	3	3
Mittlere Wahrscheinlichkeit	1	2	3
Geringe Wahrscheinlichkeit	1	1	2

Risikokennzahl	1 Kleines Risiko	2 Mittleres Risiko	3 Großes Risiko
Geringe Entdeckbarkeit	2	3	3
Mittlere Entdeckbarkeit	1	2	3
Hohe Entdeckbarkeit	1	1	2

Abbildung 4-2 Bestimmung der Risikokennzahl gemäß ISPE GAMP®5

In der Praxis ist jedoch eine Einstufung in die dort vorgeschlagenen drei Bereiche (hoch – mittel – niedrig), je nach Ausprägung und Detaillierungsgrad der Analyse, meist nicht ausreichend. Die Risikozahlen und deren Bedeutung sowie die Zuordnung der Risikobereiche zu den resultierenden Risikoprioritätszahlen müssen vor der Bewertung eindeutig festgelegt werden (Kapitel 4.B.1 *Anwendung der FMEA-Methode*). Dies kann in einer übergeordneten Risikomanagement-SOP oder in einem betrachtungs- oder systemspezifischen Risikomanagement-Plan erfolgen.

Grundsätzlich ist das Risikomanagement mehrstufig anzusetzen, z.B.:

- ▶ für die initiale Bewertung der Validierungspflicht eines Systems
- ▶ für die Prozessrisiken
- ▶ für die Systementwicklung (im operativen Betrieb: bei Systemänderungen)

Generell kann die Validierungspflicht eines Systems durch einen vordefinierten Fragenkatalog bestimmt werden. Hierbei wird auf die anwendbaren, regulatorischen Anforderungen referenziert. Im Englischen werden diese auch die "predicate rules" (zutreffende Regeln) genannt. Da auch hier teilweise ein Interpretationsspielraum vorhanden ist, können die Ergebnisse nur auf der Basis einer konkreten Betrachtung bzw. anhand von festgelegten Betrachtungsgrenzen erfolgen. Eine mögliche Fragestellung könnte zum Beispiel sein, ob Daten, die durch das System erzeugt, kontrolliert oder aufgezeichnet werden, in regulatorisch geforderten Dokumenten (Records) verwendet werden und welche Be-

5 Validierung computergestützter Systeme

Markus Roemer

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- · Was ist eine Validierungspolitik?
- In welchen Phasen läuft die Validierung ab?
- Worauf ist bei der Erstellung von Spezifikationen zu achten?
- · Was versteht man unter Unit-, Integrations- und Systemtest?
- · Welche Informationen enthalten Validierungsplan und Validierungsbericht?
- Was ist bei der Datenmigration und Inbetriebnahme zu beachten?
- Ist eine retrospektive Validierung noch zulässig?

Dieses Kapitel behandelt primär die sogenannte **prospektive** Computervalidierung. Die *retrospektive* Validierung wird in Kapitel 5.H *Retrospektive Betrachtung von Altsystemen* behandelt.

Die konkrete Vorgehensweise für die Computervalidierung sollte in einer **Verfahrensanweisung** (SOP) und darunter liegenden Arbeitsanweisungen geregelt sein. Die Vorgehensweise bei den einzelnen Validierungsphasen und die Inhalte der Aufzeichnungen (Englisch: Deliverables) sollten in der SOP beschrieben werden. Die Generierung von **Standardvorlagen** sichert einheitliche Ergebnisse und stellt eine deutliche Reduzierung und Erleichterung des Arbeitsaufwandes dar.

Im Site Master File sollte in Kapitel 4.2.3 "GMP critical computerised systems" entsprechend auf die Validierungspolitik verwiesen werden.

Die Aufbewahrungsdauer der Validierungsdokumentation orientiert sich dabei am EU-GMP-Leitfaden, Kapitel 4.11, vollständig angelehnt an die Aufbewahrungsdauer der produzierten Chargendaten, die vom System erzeugt, kontrolliert, aufgezeichnet oder ausgewertet wurden.

Validierungsdokumente sollten im Sinne einer Guten Dokumentationspraxis erstellt und verwaltet werden (vgl. EU-GMP-Leitfaden, Kapitel 4 Dokumentation). Die Dokumente sollten stets aktuell und vollständig gehalten werden und versions- und statuskontrolliert sein. Zur Identifikation der Dokumente sollten eindeutige System- oder Projektnummern vergeben werden. Konventionen für zum Beispiel Dokumententitel, Dateinamen, Versionsnummern, Ausfüllen von Testprotokollen, Erstellung von Bildschirmabzügen beim Testen etc. sind empfehlenswert.

Bei komplexen Systemen oder Lösungen, in denen beispielsweise mehr als 500 einzelne Benutzeranforderungen zu verwalten sind, haben sich elektroni-

sche Verwaltungsapplikationen (Tools) bewährt. Da davon auszugehen ist, dass im zukünftigen operativen Betrieb verschiedene Softwarestände (Releases) zu den einzelnen Aufzeichnungen im V-Modell auftreten werden, sind die Vorteile solcher Lösungen im Vergleich zur Verwaltung mit Tabellenkalkulations- und Texterstellungsprogrammen sehr groß bezüglich Aufwand und Transparenz.

5.A Validierungsorganisation

5.A.1 Rollen und Verantwortlichkeiten

Neben der Betrachtung von Validierungsmodellen und entsprechenden Konzepten ist die klare und eindeutige Festlegung von Verantwortlichkeiten, zum Beispiel für die Erstellung, Prüfung und Freigabe von Dokumenten, in der Validierungsplanung von zentraler Bedeutung. Dies gilt besonders in Zusammenarbeit mit externen Lieferanten oder Dienstleistern.

Grundsätzlich ist eine Validierung als Projekt zu verstehen (siehe auch EU-GMP-Leitfaden Anhang 11 – Abschnitt "Projektphase"). Das heißt wiederum, dass es Vorgaben für das **Projektmanagement** geben muss. In diesen Vorgaben müssen Projektplanung, Ablauf-, Kommunikations- und Ergebnissteuerung, Projektkoordination und Projektrollen definiert werden.

Gemäß EU-GMP-Leitfaden Kapitel 2 *Personal* trägt die oberste Geschäftsleitung die Verantwortung dafür, dass ein wirksame Qualitätsmanagementsystem vorhanden ist. Außerdem muss eine ausreichende Anzahl an Mitarbeitern mit entsprechenden Qualifikationen zu dessen Umsetzung zur Verfügung stehen. Zwischen den einzelnen Verantwortungsbereichen sollten keine Lücken oder Überschneidungen bestehen.

Im englischen Sprachgebrauch wird öfters von der sogenannten "segregation of duties" gesprochen. Diese Rollen- und Verantwortungsteilung dient dazu, dass es

- a) keine Lücken oder Überschneidungen geben soll und dass
- b) keine Einzelperson über mehrere oder alle administrativen Rechte in einer IT-Systemlandschaft verfügen soll.

In einem Validierungsprojekt können die **Verantwortlichkeiten** z.B. gemäß Abbildung 5-1 aufgeteilt werden.

Die in Abbildung 5-1 genannten Rollen sollten mit entsprechend qualifizierten Personen besetzt werden, wobei ein Interessenkonflikt unbedingt vermieden werden sollte (z.B. beim Lieferanten ist der Projektleiter in persona auch verantwortlich für die Validierung).

Bei der Einbindung einer externen Validierungsunterstützung in die Projektstrukturen (z.B. Berater, Testpersonal, Dokumentationserstellung) sind die Qualifikationen zu prüfen (Profile) und gegebenenfalls Schulungen durchzuführen. Die Resultate von Dienstleistern und Lieferanten sind immer durch eine interne Person zu prüfen.

Rolle	Verantwortlichkeit
Projektleiter	 prospektive Validierung des Projektes Bereitstellung von Ressourcen für das Validierungsteam Durchsicht und Prüfung des Validierungsplans Durchsicht und Prüfung des Validierungsberichts Übergabe (Projekt- zu Betriebsphase) des Systems und der Dokumentation an den Prozesseigner
Prozess- bzw. Systemeigner	 Durchsicht und Prüfung des Validierungsplans Durchsicht und Prüfung des Validierungsberichts Implementierung der Maßnahmen, die im Rahmen des Projekts und der Validierung als relevant für den Betrieb identifiziert wurden: SOPs, Schulung, Änderungswesen, Verwaltung etc.
Qualitätssicherung	 Durchsicht und Genehmigung des Validierungsplans Durchsicht und Genehmigung des Validierungsberichts Durchsicht und Genehmigung des Validierungsregisters (Inventarliste)
Validierungsteam	 Erstellung des Validierungsplans Durchführung der Validierung gemäß Plan Erstellung des Validierungsberichtes Erstellung und Pflege des Validierungsregisters während des Projekts
Lieferant (Software und Hardware)	Erstellung und Durchführung aller vertraglich vereinbarten Arbeitsergebnisse, wie zum Beispiel technische und funktionale Spezifikationen, Testphasen beim Lieferanten (Unitund Integrationstest), Konfigurationstests, Release Management, Zusammenarbeit bei Systemänderungen und Wartung nach Qualitätsvereinbarungen

Abbildung 5-1 Vorschlag zur Definition der Verantwortlichkeiten

5.A.2 Validierungspolitik

Unter **Validierungspolitik** wird hier eine übergeordnete, firmeninterne Festlegung verstanden, in der die systematische Vorgehensweise beschrieben wird. Diese Politik muss von der obersten Leitungsebene des Unternehmens getragen werden, damit die Validierung erfolgreich durchgeführt werden kann. Im englischen Sprachgebrauch wird diese Politikaussage in einer Firmen Policy (unter Umständen auch im Site Master File) verankert.

Folgende Punkte sollten in der Politik verankert sein:

- Zweck der Validierung von computergestützten Systemen
- Anwendungsbereich: Welche Systeme sind validierungspflichtig?

den und überdecken sich gegebenenfalls mit den Anforderungen der Prozess- oder Medienvalidierung, die man sinnigerweise kombinieren kann.

Anmerkung: Historisch begründet werden teilweise die Anlagenqualifizierung (IQ, OQ, PQ) und die Computervalidierung getrennt betrachtet oder umgesetzt. Generell empfiehlt sich hier jedoch ein gemeinsamer und konsolidierter Ansatz.

5.G.5 Qualifizierung der Infrastruktur

Der ISPE GAMP©5 hat für die Softwareklasse 1 einen speziellen Good Practice Guide entwickelt: "IT Infrastructure Control and Compliance". Dieser beinhaltet einen strategischen Ansatz zur Qualifizierung der Infrastruktur. Hierzu gehören die IT Services und das Management der Infrastruktur. Zudem wird auf andere umfangreiche Standards verwiesen, z.B. ITIL und COBIT.

Da immer mehr Systeme in die Infrastruktur eingebunden und nicht als Einzelplatzlösung betrieben werden, sind die Vorteile einer qualifizierten, d. h. homogenen und verwalteten IT-Infrastruktur und deren Services immens hoch zu bewerten. Hierfür müssen diese Prozesse und Verfahren voll in das Qualitätsmanagementsystem integriert sein.

Zu der Dokumentation gehören damit auch Qualifizierungspläne und Berichte für das IT-Netzwerk, IT-Inventarlisten und Testdokumente. Bei der Vielzahl und Bandbreite von Infrastruktursoftware und Hardwarekomponenten ist eine generelle Typenprüfung vorzuziehen, da diese auch im Zusammenhang mit der Validierung (applikationsspezifisch) funktional und prozessorientiert geprüft werden.

Generell sollten Entscheidungen für das IT-Management auch risikobasiert untermauert werden. Die eingesetzten Risikomanagementmethoden sollten entsprechend dokumentiert werden. Entscheidungen über die Gestaltung von Prozessen sind in verschiedenen Bereichen nötig, z.B. System- und Patchmanagement, Änderungsprozesse, Abgrenzung von Verantwortlichkeiten, Lieferantenkommunikation, Datensicherheit, Benutzermanagement und weitere zahlreiche Aspekte.

Ein weiterer GAMP© Good Practice Guide "A Risk-Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems" beinhaltet im Anhang 2 eine interessante Gegenüberstellung der Standards ITIL und COBIT mit den allgemeinen Validierungsanforderungen.

5.G.6 Tabellenkalkulation

Es gibt verschiedene Tabellenkalkulationsprogramme auf dem Markt, wobei die Funktionalitäten über weite Strecken vergleichbar sind. Um keine Marke zu bevorzugen, wird hier allgemein von Tabellenkalkulation gesprochen.

Trotz ihrer Nützlichkeit und ihrer weiten Verbreitung ist die Validierung von Tabellenkalkulationen nicht einfach. Hier wird nicht die gesamte Applikation selbst validiert, sondern die erstellte Datei mit den Arbeitsblättern.

Die Validierung von Tabellenkalkulationen ist unterschiedlich zu behandeln, je nachdem, ob einfache Standardfunktionen oder spezifische Makros enthalten sind.

Die Darstellung in Abbildung 5-9 beschreibt den **Lebenszyklus** einer Tabellenkalkulation gemäß *Good Practice and Compliance for Electronic Records and Signatures*, Part 2, ISPE, PDA, Dezember 2001. Jede Tabellenkalkulation durchläuft einen Lebenslauf vom Konzept über Erstellung, Prüfung und Genehmigung bis zum Einsatz. Danach wird sie zurückgezogen, während der geforderten Aufbewahrungsfrist archiviert und dann vernichtet. Lesen und Speichern bilden den engeren Lebenszyklus der Tabellenkalkulation. Inhaltliche Änderungen sind gemäß einem zu definierenden Änderungswesen prüfungs- und genehmigungspflichtig, während Formatänderungen nur genehmigungspflichtig sind. Die Prüfung kann vom Benutzer durchgeführt werden in Analogie zu einer Rechnung, die der Laborant selbst nachrechnen würde. Eine einsatzfähige Tabellenkalkulation kann auch aus dem Archiv gezogen und mittels Sicherheitskopie und Restauration wieder in Gebrauch genommen werden.

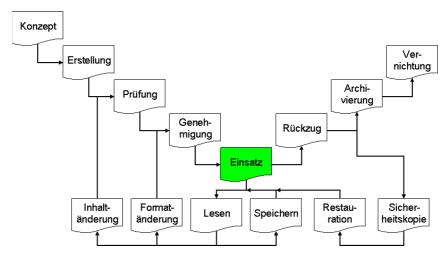


Abbildung 5-9 Lebenszyklus einer Tabellenkalkulation (Good Practice and Compliance for Electronic Records and Signatures, Part 2, ISPE, PDA, December 2001)

Dokumentationsliste	Neu	Bestehend	SOPs
Akzeptanztest – PQ	X		
Implementierungsplan	X		
Benutzer-SOPs	X	X	X
Benutzerhandbuch	X	X	
Systembeschreibung	X	X	
Periodischer Überprüfungsplan	X	X	X
QA Freigabe	X	X	X

Abbildung 5-11 Dokumentation von Neusystemen und Altsystem (Forts.)

5.H.2 Erfahrungsbericht

Im Erfahrungsbericht werden die Eckdaten des Systems aus dem Betrieb gesammelt:

- ▶ Systemname, Hersteller, Versionsnummer
- Systemkurzbeschreibung
- ▶ Wie lange ist das System in Betrieb? Wie viele Prozesse, z.B. Chargen/ Produkte wurden in dieser Zeit mit dem System verarbeitet?
- ▶ Fehler oder Abweichungen, die mit dem System aufgetreten sind
- ▶ Datendiagramme, Schnittstellenbeschreibung
- ► Anzahl der Benutzer am System

Der Erfahrungsbericht wird vom Systembetreiber verfasst und sollte vom Systemeigner und der Qualitätssicherung unterschrieben werden. Bei der retrospektiven Betrachtung kann das System zum aktuellen Zeitpunkt operativ (weiter) betrieben oder bereits stillgelegt sein, was die Bewertung gegebenenfalls erschweren könnte.

Der Erfahrungsbericht ist eine wichtige Quelle zum Belegen der Systemzuverlässigkeit und hilft dabei, die Maßnahmen in der retrospektiven Bewertung zu planen und umzusetzen. Sollten während der Durchführung bereits kritische Abweichungen entdeckt werden, so sind Sofortmaßnahmen einzuleiten. Ist ein System bereits stillgelegt, dann sind die Abweichungen über eine Risikoanalyse (Auswirkungen auf die bereits hergestellten Produkte) zu bewerten.

7 Externe Dienstleister

Markus Roemer

Hier finden Sie Antwort auf folgende Fragen:

- · Was versteht man unter Outsourcing, Offshoring, Nearshoring und Backshoring?
- · Warum braucht man Verträge mit IT-Dienstleistern?
- · Welche Elemente muss ein Vertrag abdecken?

7.A Verlagerung von Tätigkeiten

Bei der Verlagerung von Tätigkeiten sind verschiedene Konstellationen möglich:

- ▶ Unter **Outsourcing** versteht man die Auslagerung von Entwicklungs-, Wartungs- oder Dienstleistungsarbeiten. Sie unterliegen dann nicht mehr der organisatorischen Hoheit des pharmazeutischen Betriebs.
- ▶ **Offshoring** bedeutet Verlagerung von Tätigkeiten im Zusammenhang mit Software in fernere Länder, insbesondere nach Indien.
- Von Nearshoring spricht man, wenn diese Auslagerung in Nachbarländer erfolgt.
- Beim Backshoring oder Insourcing kommen die T\u00e4tigkeiten von Fremdfirmen wieder unter die eigene organisatorische Hoheit zur\u00fcck.

Schlüssel für alle erfolgreichen Auslagerungen ist eine **IT-Governance**, ein Regelwerk, in dem Dienstleistungen und generelle Vorgehensweisen allgemein beschrieben werden.

Dabei stützt man sich auf Standards, die sicherstellen sollen, dass die Kontrolle über Arbeiten und Arbeitsergebnisse gewährleistet bleibt. Derartige **IT-Servicestandards** sind

- ► ITIL⁴ (IT Infrastructure Library),
- ▶ ISO 20'000, Information technology –Service management Part 1: Specification und Part 2: Code of practice
- CobiT, das Control Objectives Management Guidelines Maturity Model des IT Governance Institute (ITGI) (www.itgi.org).

Für die Entwicklung von Software außer Haus gibt es ebenfalls Modelle; die namhaftesten sind CMMI (*Capability Maturity Modell Integrated*) und SPICE (*Software Process Improvement and Capability Determination*), der auch als ISO-Standard ISO/IEC 15504 bekannt ist.

^{4.} http://www.ogc.gov.uk/guidance_itil.asp (Stand April 2011)

Beim Vergleich beider Modelle fällt auf, dass Stufenmodelle im Verbesserungsprogramm die Reihenfolge der Verbesserungsschritte vorschreiben. Kontinuierliche Modelle erlauben dagegen, die Reihenfolge der Verbesserungsschritte nach den eigenen Zielen und Risiken selbst zu bestimmen. CMMI schreibt in seinem Stufenmodell zwingend vor, auf Stufe 2 Projekt- und Konfigurationsmanagement zu optimieren. Verifikations- und Validierungsprozesse werden dagegen erst ab Stufe 3 betrachtet. In SPICE (ISO/IEC 15504) ist es der individuellen Verbesserungsstrategie überlassen, alle Prozesse gleichzeitig auf eine höhere Stufe zu heben, oder beispielsweise die Testprozesse früher auf eine höhere Stufe zu heben als die Projektmanagementprozesse.

7.B Dienstleistungsvertrag (Service Level Agreement)

Gemäß Anhang 11 zum EU-GMP-Leitfaden sollte bei der Beauftragung externer Unternehmen mit Dienstleistungen eine formelle Vereinbarung geschlossen werden, in der die Verantwortlichkeiten des externen Unternehmens klar festgelegt sind.

Ein solcher Dienstleistungsvertrag dient der Beschreibung von

- ▶ klaren Aufgaben,
- ▶ klaren Verantwortlichkeiten und
- klaren Kommunikationsflüssen.

In dem Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer müssen Art und Umfang der Dienstleistungen genau definiert und vereinbart sein, außerdem müssen die Aufgaben jeder Seite klar festlegt und die Kommunikation geregelt sein. Damit führt der Dienstleistungsvertrag zur Minimierung von Missverständnissen und zur Steigerung der Arbeitseffizienz.

Der **Auftraggeber** ist verantwortlich für die Beurteilung der Kompetenz des Auftragnehmers, welche in einem Assessment oder Audit festzustellen ist. Dabei hat der Auftraggeber sicherzustellen, dass GMP-konform gearbeitet wird. Dokumentation, Änderungswesen, Schulung und alle anderen GMP-Aspekte sind zu überprüfen. Der Aufraggeber muss seinerseits alle nötigen Informationen liefern, damit die Aufträge vom Auftragnehmer ordnungsgemäß ausgeführt werden können.

Der Auftragnehmer sollte geeignete Räumlichkeiten und die erforderliche Ausrüstung besitzen, über ausreichende Sachkenntnis, Erfahrung und kompetentes Personal verfügen und keine ihm vertraglich übertragene Arbeit ohne vorgängige Prüfung und Genehmigung des Auftraggebers an eine dritte Partei weitergeben. Zudem muss der Auftragnehmer Inspektionen durch den Auftraggeber und Behörden zulassen.

7.B.1 Inhalt eines Dienstleistungsvertrages

Ein typischer Dienstleistungsvertrag enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- Servicebeschreibung
- ▶ Gültigkeit
- Bereitstellung des Service
- Verfügbarkeit
- Reaktionszeit
- Ansprechzeit
- technische Details/Dateiformate
- Umfang der Leistung
- Pflichten des Auftraggebers
- Schulung
- Anforderungen an die Dokumentation
- Änderungswesen
- Datensicherung
- Business Continuity Planning
- Inspektion und Audit
- Kosten und Zahlungsweise
- Leistungsabnahme und Mängelbeseitigung

Spezielle Anforderungen der pharmazeutischen Industrie

Da die pharmazeutische Industrie Regularien unterworfen und ihrerseits ständigen Behördenaudits ausgesetzt ist, sind folgende Punkte speziell zu beachten:

- ➤ **Schulungsdokumentation:** Datum, Dauer, Inhalte der Schulung und die Evaluation, ob der Lernende den Inhalt verstanden hat (*EU-GMP-Leitfaden Teil I Leitfaden der Guten Herstellungspraxis*, Kapitel 2.9)
- ▶ **Dokumentationsanforderungen:** kein Bleistift, GMP-gerechte Änderungen und Korrekturen (das Alte lesbar durchstreichen und das Neue mit Initialen, Datum und Begründung dazuschreiben)
- ▶ Änderungswesen: keine unautorisierten Änderungen
- Backup und Business Continuity Planning: Im Falle eines Produktrückrufs müssen alle betreffenden Informationen innerhalb kürzester Zeit beschaffbar sein.

7.B.2 Beispiel für einen Dienstleistungsvertrag

Der ISPE-GAMP®5-Leitfaden behandelt das Thema Dienstleistungsverträge und Outsourcing ebenfalls. Der GAMP-Leitfaden schlägt die in Abbildung 7-1 und Abbildung 7-2 dargestellte Struktur vor. In dieser Auflistung stehen nicht nur regulatorisch relevante Punkte, sondern auch solche, die zur verbesserten Wartbarkeit der Verträge führen und somit die Fehlerwahrscheinlichkeit reduzieren.

Das Titelblatt (Abbildung 7-1) enthält alle relevanten Informationen für den Dienstleistungsvertrag und die entsprechende generische Bezeichnung, mit der es später im Vertrag bezeichnet wird.

Dienstleistungsvertrag für

Serverfarm "Datacenter Mannheim"

Leistungsempfänger Klein-Pharma im weiteren Auftraggeber genannt

und

Leistungserbringer IT-Profis im weiteren Dienstleister genannt

Laufzeit

1. April 2015 bis auf Widerruf

Abbildung 7-1 Titelblatt eines Dienstleistungsvertrags

Struktur	Erläuterung und Beispiel
Systemdefinition	sollte auf der Titelseite nur spezifiziert sein und im Text allgemein beschrieben werden. Titelseite: Serverfarm Datacenter Mannheim Text: Die Serverfarm beinhaltet 24 Server.
unterstützter Service	Beschreibung der Art, Inhalte und Umfänge der Dienstleistungen/Services.

Abbildung 7-2 Struktur eines Dienstleistungsvertrags

Struktur	Erläuterung und Beispiel
Qualitätsstandards	Der Auftragnehmer ist nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Er verpflichtet sich dem Auftraggeber gegenüber, die Regelungen der DIN EN ISO 9001:2008 anzuwenden und einzuhalten. Es werden regelmäßige Qualitätsmeetings zwischen den Kundenbetreuern des Auftragnehmers und Vertretern des Auftraggebers anberaumt, wobei die Frequenz von anfangs wöchentlich zu später monatlich oder quartalsweise reduziert werden kann. Die Benutzer haben bei einer jährlichen Kundenumfrage zur Zufriedenheit Gelegenheit, einen Beitrag zur Optimierung der Dienstleistung zu leisten.
Messung der Dienstleistung gegen die Anforde- rungen des Dienst- leistungsvertrages	Verfügbarkeit, Zeiten für Problembehebung, Durchlauf, Vorlauf und Ausfall können gemessen werden und sollten hier spezifiziert werden. Gegebenenfalls sind die Begriffe an dieser Stelle ebenfalls zu definieren, z.B. wie folgt: Verfügbarkeit ist die Fähigkeit der Server, Anfragen innerhalb von maximal 2 Sekunden zu behandeln. Reaktionszeit ist die Zeit vom Absenden einer Mängelmeldung, Einrichtungsanforderung oder Einstellungsanforderung bis zum Erhalt einer Bestätigung des Eingangs. Problembehebungszeit ist die Zeit nach Mängelbestätigungserhalt bis zur Mitteilung, dass der Mangel behoben ist. Durchlaufzeit ist die Zeit zur Einrichtung oder Änderung von Benutzern, Benutzerprofilen, Berechtigungsänderungen auf Verzeichnissen oder Servern bis zur Meldung, dass diese Änderungen durchgeführt worden sind. Die Vorlaufzeit ist die Zeit, welche für geplante Änderungen für den Dienstleister als notwendig erachtet wird, um eine Änderung zu einem bestimmten Termin vorzunehmen.
Review und Audit vonseiten des Auf- traggebers	Der Auftraggeber hat das Recht, den Auftragnehmer zu inspizieren. Gleiches gilt für Behörden im Rahmen einer Inspektion des Auftraggebers.
Inspektion von- seiten des Auftrag- gebers	Bei einer Inspektion durch den Auftraggeber hat der Auftragnehmer sämtliche angeforderten Dokumente mit höchster Priorität zu liefern.
Ersteller des Vertrags	Der Autor sollte angegeben werden.
vertraglicher Status des Dokumentes	Normalerweise wird auf dem Deckblatt erwähnt, ab wann ein Vertrag gültig ist, wie lange er läuft und ob er gegebenenfalls ein bestehendes Dokument ersetzt.

Abbildung 7-2 Struktur eines Dienstleistungsvertrags (Forts.)

Die Autoren



Markus Roemer
markus.roemer@comes-services.com

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 markus@veit-office.de Apotheker i.DRAS GmbH Planegg | Alphatopics GmbH Kaufering

Prof. Dr. Markus Veit ist Geschäftsführer der i.DRAS (International Drug Regulatory Affairs Services) GmbH in Planegg bei München und der ALPHATOPICS GmbH in Kaufering. Außerdem ist er Mitglied im Ausschuss Pharmazeutische Chemie der deutschen Arzneibuchkommission.

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 20 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 Mitarbeiter der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie.