

Thomas Peither,  
Dr. Petra Rempe, Winfried Büßing

# **Praxisbuch GMP- Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie**

**Planung, Durchführung, Beispieldokumente**



# INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	—13
Danksagung	...14
Autoren	...15
<b>Kapitel 1</b>	
<b>Einführung</b>	<b>...19</b>
1.1 GMP für die Arzneimittelsicherheit	...20
1.1.1 Hintergrund	...20
1.1.2 Zulassung von Arzneimitteln	...21
1.1.3 Entwicklung der GMP-Regelwerke	...22
1.2 GMP (Good Manufacturing Practice)	...23
1.3 GEP (Good Engineering Practice)	—24
1.3.1 DIN ISO 9000 und GMP	...25
1.3.2 Gesetze und Empfehlungen	...26
1.3.3 Bedeutung von Definitionen	...27
1.4 Qualifizierung im Überblick	...27
1.4.1 Grundlegende GMP-Anforderung	...27
1.4.2 Qualifizierungsphasen	...28
<b>Kapitel 2</b>	
<b>Projektmanagement</b>	<b>...31</b>
2.1 Einführung	...32
2.2 Risikofaktoren	...34
2.3 Regelkreis „Plan-Do-Check-Act“	...35
2.4 Projektdokumentation	...36
2.5 Qualifizierungsteam	...36

<b>Kapitel 3</b>	
<b>Dokumentation</b>	<b>...39</b>
<b>3.1 Allgemeine Anforderungen</b>	<b>...40</b>
3.1.1 Formale Anforderungen	...41
3.1.2 Inhaltliche Anforderungen	...45
3.1.3 Arbeitsanweisungen/SOPs	...46
<b>3.2 Validierungs-/Qualifizierungsmasterplan</b>	<b>...48</b>
3.2.1 Regulatorische Anforderungen	...48
3.2.2 Inhalt eines QMP	...49
<b>3.3 Gliederung der Qualifizierungsdokumente</b>	<b>...53</b>
3.3.1 Qualifizierungspläne	...53
3.3.2 Qualifizierungsprüfprotokolle	...54
3.3.3 Qualifizierungsberichte	...56
<b>3.4 Dokumentenstruktur der Qualifizierung</b>	<b>...57</b>
3.4.1 Phasenspezifisch	...58
3.4.2 Phasenspezifisch modular	...58
3.4.3 Phasenübergreifend kompakt	...59
3.4.4 Phasenübergreifend modular	...59
<b>3.5 Technische Dokumentation</b>	<b>...60</b>
<b>Kapitel 4</b>	
<b>Risikoanalyse</b>	<b>...63</b>
<b>4.1 Regulatorischer Hintergrund</b>	<b>...64</b>
4.1.1 ICH Q9Quality Risk Management	...64
4.1.2 Europa	...65
4.1.3 Deutschland	...66
4.1.4 USA	...67
<b>4.2 Methoden</b>	<b>...68</b>
4.2.1 FMEA -Failure Mode and Effects Analysis	...68
4.2.2 HACCP-Hazard Analysis ofCritical Control Points	...79
4.2.3 Ursache-Wirkungs-Diagramm (Ishikawa-, Fischgrat- oder Fishbone-Diagramm)	...89
4.2.4 FTA-Fault Tree Analysis, Fehlerbaumanalyse	...93

<b>Kapitel 5</b>	
<b>Phasen der Qualifizierung</b>	<b>...97</b>
<b>5.1 Designqualifizierung (DQ)</b>	<b>...98</b>
5.1.1 Zeitliche Planung der DQ	...98
5.1.2 Wie wird die DQ durchgeführt?	...99
5.1.3 Lastenheft/Ausschreibung	...102
5.1.4 Pflichtenheft/Angebot	...104
5.1.5 Vertragsabschluss	...106
<b>5.2 Installationsqualifizierung (IQ)</b>	<b>...108</b>
5.2.1 Zeitliche Planung der IQ	...108
5.2.2 Wie wird die IQ durchgeführt?	...109
<b>5.3 Funktionsqualifizierung (OQ)</b>	<b>...111</b>
5.3.1 Zeitliche Planung der OQ	...111
5.3.2 Wie wird die OQ durchgeführt?	...111
<b>5.4 Leistungsqualifizierung (PQ)</b>	<b>...114</b>
5.4.1 Zeitliche Planung der PQ	...114
5.4.2 Wie wird die PQ durchgeführt?	...115
<b>5.5 Verantwortlichkeiten bei der Qualifizierung</b>	<b>...116</b>
<b>5.6 Requalifizierung</b>	<b>...120</b>
<b>Kapitel 6</b>	
<b>Qualifizierung bestehender Anlagen</b>	<b>...121</b>
<b>6.1 Identifizierung bestehender Anlagen</b>	<b>...122</b>
<b>6.2 Retrospektive Qualifizierung</b>	<b>...123</b>
<b>6.3 Prospektive Qualifizierung bestehender Anlagen</b>	<b>...123</b>

<b>Kapitel 7</b>	
<b>Qualifizierung von Automatisierungssystemen</b>	<b>...127</b>
<b>7.1 Von der Elektromechanik zu computergestützten Systemen</b>	<b>...128</b>
<b>7.2 Definitionen</b>	<b>...129</b>
7.2.1 Die automatisierte Produktionsanlage	...129
7.2.2 Das Automatisierungssystem	...130
7.2.3 Die Steuerungsebene	...130
7.2.4 Die Feldebene	...131
<b>7.3 Softwarekategorisierung</b>	<b>...131</b>
7.3.1 GAMP-Kategorien	...132
7.3.2 Betrachtungsweisen	...133
7.3.3 Das Lebenszyklusmodell nach GAMP®	...135
<b>7.4 Lieferantenaudit</b>	<b>...136</b>
<b>7.5 Die Qualifizierungsplanung</b>	<b>...136</b>
<b>7.6 Benutzeranforderungen</b>	<b>...138</b>
7.6.1 Schnittstellendefinition	...138
7.6.2 Anforderungen des Betreibers (Lastenheft)	...138
7.6.3 Anforderungsumsetzung (Pflichtenheft)	...140
<b>7.7 Technisches Design</b>	<b>...140</b>
7.7.1 Steuerungstechnische Hardware	...140
7.7.2 Basissoftware	...140
7.7.3 Applikationssoftware	...141
<b>7.8 Detaillierte Risikoanalyse</b>	<b>...141</b>
7.8.1 Steuerungstechnische Basisfunktionalität	...141
7.8.2 Applikationssoftware	...142
<b>7.9 Entwicklungs-, Installations-, Testphase</b>	<b>...142</b>
7.9.1 Entwicklungsphase	...142
7.9.2 Installationsphase	...142
7.9.3 Testphase	...143
<b>7.10 Änderungen während der Projektphase</b>	<b>...145</b>
<b>7.11 Qualifizierungsphase</b>	<b>...146</b>
7.11.1 Installationsqualifizierung der Steuerungstechnik	...146
7.11.2 Funktionsqualifizierung der Steuerungstechnik (OQ)	...149

<b>AnhangA</b>	<b>...151</b>
<b>Praxisbeispiel</b>	
<b>A.1 Fallbeispiel Behälter</b>	<b>...152</b>
A.1.1 Die Firma Pharma AG	...152
A.1.2 Der Herstellbetrieb	...152
A.1.3 Projektstart	...152
A.1.4 Erste Risikobetrachtung	...152
A.1.5 Formulieren des Lastenheftes	...153
A.1.6 Die Lastenhefterstellung	...153
A.1.7 Einholen der Angebote/Pflichtenhefte	...153
A.1.8 Angebotsvergleich / Lieferantenauswahl	...153
A.1.9 Einbindung des geplanten Behälters in die bestehende Systeme	...154
A.1.10 Qualifizierungsplan	...154
A.1.11 Designqualifizierung	...154
A.1.12 Installationsqualifizierung beim Lieferanten - IQ-FAT	...154
A.1.13 Installationsqualifizierung beim Betreiber-IQ-SAT	...155
A.1.14 Funktionsqualifizierung beim Betreiber-OQ-SAT	...155
A.1.15 Leistungsqualifizierung	...155
A.1.16 Qualifizierungsbericht	...155
<b>A.2 Arbeitsanweisung: „GMP-gerechte Dokumentation“</b>	<b>...157</b>
<b>A.3 Arbeitsanweisung (SOP) „Qualifizierung von technischen Einrichtungen“</b>	<b>...163</b>
A.3.1 Anhang 1 „Qualifizierungsplan“ der SOP „Qualifizierung von technischen Einrichtungen“	...1 73
A.3.2 Anhang 2 „Testplanübersicht“ der SOP „Qualifizierung von technischen Einrichtungen“	...177
A.3.3 Anhang 3 „Testplan“ der SOP „Qualifizierung von technischen Einrichtungen“	...179
A.3.4 Anhang 4 Qualifizierungsbericht der SOP „Qualifizierung von technischen Einrichtungen“	...183
<b>A.4 Lastenheft</b>	<b>...187</b>
<b>A.5 Pflichtenheft</b>	<b>...195</b>
<b>A.6 Funktionale Spezifikation</b>	<b>...207</b>
A.6.1 Funktionale Spezifikation-Version 1	...207
A.6.2 Funktionale Spezifikation-Version 2	...215
A.6.3 Funktionale Spezifikation - Angebotsvergleich	...223

<b>A.7 Risikobetrachtung</b>	<b>...231</b>
A.7.1 Risikobetrachtung-Version 1	...231
A.7.2 Risikobetrachtung-Version 2	...249
<b>A.8 Dokumentenliste</b>	<b>...269</b>
<b>A.9 Qualifizierungsplan</b>	<b>...275</b>
A.9.1 Qualifizierungsplan - Version 1	...275
A.9.2 Qualifizierungsplan-Version 2	...283
<b>A.10 Testplan „Designqualifizierung“</b>	<b>...291</b>
<b>A.11 Testplanübersicht „Installationsqualifizierung (IQ)“</b>	<b>...295</b>
<b>A.12 Testplan „Werksabnahme IQ-FAT“</b>	<b>...297</b>
A.12.1 Testplan „Werksabnahme IQ-FAT“-Version 1	...297
A.12.2 Testplan „Werksabnahme IQ-FAT“ - Version 2	...305
<b>A.13 Mängelliste „Werksabnahme IQ-FAT“</b>	<b>...313</b>
<b>A.14 Testplan „Abnahme am Aufstellungsort IQ-SAT“</b>	<b>...317</b>
<b>A.15 Mängelliste „Abnahme am Aufstellungsort IQ-FAT“</b>	<b>...321</b>
<b>A.16 Testplanübersicht „Funktionsqualifizierung (OQ-SAT)“</b>	<b>...325</b>
<b>A.17 Testplan „Abnahme am Aufstellungsort (OQ-SAT)“</b>	<b>...327</b>
A.17.1 Testplan „Abnahme am Aufstellungsort (OQ-SAT)“ - Version 1	...327
A.17.2 Testplan „Abnahme am Aufstellungsort (OQ-SAT)“ - Version 2	...337
<b>A.18 Mängelliste „Abnahme am Aufstellungsort (OQ-SAT)“</b>	<b>...349</b>
<b>A.19 Qualifizierungsbericht</b>	<b>...353</b>
<b>Anhang B</b>	<b>...359</b>
<b>B.1 Glossar</b>	<b>...360</b>
<b>B.2 Informationsquellen</b>	<b>...367</b>
<b>B.3 Index</b>	<b>...369</b>