

Ralf Gengenbach

Mit Beiträgen von

Dr. Hans-Georg Eckert und Wolfgang Hähnel

GMP-Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen

Ein Leitfaden für die Praxis



**WILEY-
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

**GMP-Qualifizierung und
Validierung von Wirkstoffanlagen**

Ralf Gengenbach

***Weitere interessante Titel
zu diesem Thema***

Kutz, Gerd / Wolff, Armin (Hrsg.)

**Pharmazeutische Produkte
und Verfahren**

2007

ISBN: 978-3-527-31222-1

Kessler, Waltraud

**Multivariate Datenanalyse
für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik**

2007

ISBN: 978-3-527-31262-7

Gehlen, Patrick

**Funktionale Sicherheit von
Maschinen und Anlagen
Umsetzung der Europäischen
Maschinenrichtlinie in der Praxis**

2006

ISBN: 978-3-89578-281-7

Ermer, J., Miller, J. H. McB. (Hrsg.)

**Method Validation in
Pharmaceutical Analysis
A Guide to Best Practice**

2005

ISBN: 978-3-527-31255-9

Ralf Gengenbach

Mit Beiträgen von

Dr. Hans-Georg Eckert und Wolfgang Hähnel

GMP-Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen

Ein Leitfaden für die Praxis



**WILEY-
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Autor

Dipl.-Ing. Ralf Gengenbach

GEMPEX GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim

Kapitel 4.11 von
Wolfgang Hähnel
GEMPEX GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim

Kapitel 4.12 von
Dr. Hans-Georg Eckert
GEMPEX GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim

1. Auflage 2008

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

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.

© 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Printed in the Federal Republic of Germany.
Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Satz Hagedorn Kommunikation GmbH, Viernheim

Druck Strauss GmbH, Mörlenbach

Bindung Litges & Dopf GmbH, Heppenheim

Umschlaggestaltung Grafik-Design Schulz, Fußgönheim

ISBN 978-3-527-30794-4

Geleitwort Storhas

Ein Wort zuvor soll die vielen Worte danach anpreisen, vielleicht auch rechtfertigen, erklären, dem skeptischen Leser also den Einstieg ins Abenteuer, in die zunächst scheinbar schwere Lektüre schmackhaft machen, quasi als Aperitif fungieren, damit der Hauptgang um so mehr „mundet“.

Von einer solchen Verantwortung distanziert sich dieses Vorwort, weil zu viel Vorgeplänkel eher aufhält, vom schnellen Einstieg in die Lektüre, auf die die Fachwelt lange, fast zu lange warten musste!

Weit zurück schon hat man erkannt, dass die ausschließlich wirtschaftliche Ausrichtung einer Prozessentwicklung, ohne Beachtung der Anforderungen an die Zuverlässigkeit von Einzelheiten, Apparategruppen, der gesamten Einheit (Produktionsanlage), zur reproduzierbaren Herstellung von Produkten und letztendlich der Einhaltung der Produktqualität eine zu enge Denkweise darstellt. Solche Denkweisen können ein fatales Suboptimum zur Folge haben, weil die bewertende Funktion „Qualität“ das Ergebnis (den Wert) auch in wirtschaftlicher Hinsicht bestimmt. Produkte sind somit direkt und unausweichlich mit der Qualität, besser noch mit der Zuverlässigkeit, die angepriesene Qualität eines Produktes zu erreichen, verknüpft. Insbesondere die Herstellung von Wirkstoffen, die für den Pharmabereich bestimmt sind, muss davor gefeit sein, zur Nebenwirkungsstofffertigung zu werden.

Für biotechnologische Produktionsanlagen ist z. B. die Sterilität bzw. Fremdkkeimfreiheit nicht nur im Endprodukt von Bedeutung, sondern auch schon während der Produktbildung im Bioreaktor, denn ohne diese Voraussetzung ist eine solche Produktion erst gar nicht möglich. Der Qualifizierung der Anlage und der Validierung des Prozesses, insbesondere aber der Risikoanalyse, kommt daher eine große Bedeutung zu, was eine fundierte Betrachtung der Zusammenhänge voraussetzt.

Sterilisation im Kontext biotechnologischer Prozesse ist die Symbiose von Inaktivierung, aber insbesondere von Konstruktionsdetails und im besonderen Maße von organisatorischen Vorkehrungen, die eine definierte Vorgehensweise erforderlich macht. Vorgehensweisen, wie sie in den GMP-Regeln und insbesondere im Zusammenhang mit Qualifizierung und Validierung gefordert werden. Aus dieser Sicht muss GMP als essenzieller Begleiter einer jeden verfahrenstechnischen Entwicklung verstanden und als letzter, essenzieller Schliff für eine Anlage und den Prozess gesehen werden.

Es ist also leicht einzusehen, dass es bisher nur unter erschwerten Bedingungen möglich war, mehr oder weniger sicher, eher aber unsicher an die Entwicklung und die Ausführung eines Produktionsprozesses zur Herstellung sensibler Produkte zu gehen. Das vorliegende Buch soll für alle, die sich an die Entwicklung und den Betrieb einer Produktionsanlage machen, ein unentbehrlicher Helfer und Ratgeber und darüber hinaus schließlich ein zuverlässiger Begleiter sein.

Natürlich kann dieses Buch nur in Ansätzen den richtigen Weg weisen, aber verloren muss sich deshalb niemand vorkommen, denn auch bei der Suche nach einer passenden und ergänzenden professionellen Hilfe kann es weiter helfen. Niemand wird allein gelassen!

Prof. Dipl.-Ing. Winfried Storhas

Dozent für Bioverfahrenstechnik an der Hochschule Mannheim

Geleitwort Behrendt

Es gibt kaum eine andere Abkürzung, die in industriellen, administrativen und akademischen Organisationen so leicht und so viele personelle und finanzielle Kapazitäten freisetzen kann, wie die drei magischen Buchstaben „GMP“, Garant für eine „Good Manufacturing Practice“. Die Gesundheits- und Überwachungsbehörden, allen voran die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), verlangen seit 1978 den Nachweis, dass Produktionsverfahren für Arzneimittel reproduzierbar das leisten, was sie leisten sollen. Die Qualifizierung und Validierung von Produktionsanlagen ist dabei ein wesentlicher Baustein, diesen Nachweis zur Erreichung einer hohen Produktionssicherheit zu erbringen. Da Validierungen immer produkt- und firmenspezifisch sind, kann es getrieben von Unwissenheit, Unsicherheit oder einer risikoscheuen Vorsorgementalität, gepaart mit einem Hang zum Perfektionismus, leicht dazu führen, dass an der einen Stelle zuviel und an anderen Stellen zu wenig des Guten getan und der primäre Aspekt der Arzneimittelsicherheit und der Sicherung der Marktversorgung aus den Augen verloren wird. Wenn es gelingt die Sinnhaftigkeit und ein wissenschaftliches Rational, kombiniert mit einer vernünftigen Risikobewertung, in den Vordergrund zu stellen, dann lösen die drei magischen Buchstaben keine administrative Kettenreaktion aus, sondern tragen wesentlich zu einer „Good Manufacturing Performance (GMP)“ bei, die wiederum ein positiver Beitrag nicht nur in finanzieller Hinsicht für ein „Generate More Profit (GMP)“ ist.

Dem vorliegenden Leitfaden für die Praxis ist zu wünschen, dass er allen, die mit der pharmazeutischen Herstellung von Arzneimitteln und deren Wirkstoffe befasst sind, ein konstruktiver Begleiter ist, sei es nun in der Forschung, der Entwicklung, der Produktion, dem Management oder der Planung, sowohl in kleinen als auch großen Firmen bis hin zu denjenigen, die bei den Gesundheits- und Überwachungsbehörden die öffentlichen Interessen zu vertreten haben.

Dr. Ulrich Behrendt

Vorstandsvorsitzender der Vereinigung Deutscher Biotechnologie Unternehmen (VBU) in der Dechema e.V.

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort Storhas V

Geleitwort Behrendt VII

Vorwort XVII

Abkürzungsverzeichnis XXIII

1 Einführung 1

2 GMP-Grundlagen 7

2.1 Der Begriff GMP 7

2.2 Geltungsbereich von GMP 10

2.2.1 GMP – für welche Produkte? 10

2.2.2 GMP – ab welcher Entwicklungsstufe? 12

2.2.3 GMP – ab welcher Verfahrensstufe? 15

2.2.4 Zusammenfassung 20

2.3 GMP-Regelwerke 22

2.3.1 Historische Entwicklung 22

2.3.2 GMP-Regeln der WHO 26

2.3.3 GMP-Regeln der Pharmaceutical Inspection Convention
(PIC bzw. PIC/S) 28

2.3.4 GMP-Regeln der EU 31

2.3.5 GMP-Regeln der USA 35

2.3.5.1 FDA Guidance documents 37

2.3.5.2 FDA Guide to Inspections 38

2.3.5.3 FDA Compliance Program Guidance Manuals – CPGM 38

2.3.5.4 FDA Compliance Policy Guides – CPG 39

2.3.5.5 FDA Human Drug cGMP Notes 39

2.3.6 GMP-Regeln in Asien 40

2.3.7 Die Wirkstoffproblematik 42

2.3.7.1 Wirkstoffe in den USA 42

2.3.7.2 Wirkstoffe in der BRD 43

2.3.8	GMP für Hilfsstoffe, Kosmetika und andere Produkte	46
2.3.8.1	Hilfsstoffe	46
2.3.8.2	Kosmetikprodukte	47
2.3.8.3	Lebensmittel und Lebensmittelzusatzstoffe	49
2.3.8.4	Futtermittel und Futtermittelzusatzstoffe	50
2.3.9	Harmonisierte GMP-Regeln, ICH	51
2.3.10	Verbindlichkeit von GMP-Regeln	53
2.4	GMP-Inhalte und Kernforderungen	55
2.5	Weitergehende Interpretationen	59
2.6	Inspektionen und Zertifizierung	61
2.6.1	GMP-Inspektionen	61
2.6.2	GMP-Zertifikate	64
3	Grundlagen der Validierung	67
3.1	Rechtsgrundlagen	67
3.2	Begriffe und Definitionen	70
3.2.1	Validierung	70
3.2.2	Elemente der Validierung	72
3.2.3	Methoden der Validierung	73
3.2.4	Revalidierung	75
3.3	Anforderungen aus den Regelwerken (WHO, FDA, PIC etc.)	76
3.3.1	FDA-Anforderungen an die Validierung	77
3.3.2	WHO-Anforderungen an die Validierung	80
3.3.3	PIC/S-Anforderungen an die Validierung	81
3.3.4	Nationale Anforderungen an die Validierung	83
3.4	Formaler Ablauf der Validierung	84
4	Validierungs-„How-to-do“	89
4.1	Das optimale Validierungskonzept	89
4.2	Mindestanforderungen an ein gutes Validierungskonzept	90
4.3	Ablauf eines Validierungsprojekts	94
4.4	Die GMP-Einstufung	98
4.4.1	Grundsätzliche Bedeutung	98
4.4.2	Erläuterung der Inhalte (Musterbeispiel)	99
4.4.2.1	Allgemeines	99
4.4.2.2	GMP-Einstufung und Regelwerke	101
4.4.2.3	Produkt- und Reinheitsanforderungen	103
4.4.2.4	Anlage und Verfahren	107
4.4.2.5	Gebäude und Räumlichkeiten	118
4.4.2.6	Dokumentation	120
4.4.2.7	Validierung	121
4.4.2.8	Weitere Vorgehensweise	121
4.4.3	Abschließende Bemerkung	122
4.5	Das Validierungsteam	123
4.5.1	Validierungsverantwortlicher	123

4.5.2	Validierungsteam	124
4.5.3	Validierungskoordinator	124
4.5.4	Allgemeine Aspekte	125
4.6	Der Validierungsmasterplan	126
4.6.1	Grundlegende Forderungen	126
4.6.2	Der Validierungsmasterordner	127
4.6.2.1	Aufbau und Inhalt	127
4.6.2.2	Projektspezifischer Masterplan	133
4.6.2.3	Projektpläne Qualifizierung und Validierung	135
4.6.2.4	Pflege und Fortführung	137
4.7	Die Risikoanalyse	138
4.7.1	Begriffe und Bedeutung	138
4.7.2	Methoden der Risikoanalyse	140
4.7.2.1	Übersicht über die gängigsten Methoden	140
4.7.2.2	Die FMEA-Methode	141
4.7.2.3	Die HACCP-Methode	148
4.7.2.4	Die freie Risikoanalyse	156
4.7.2.5	Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden	157
4.7.3	Forderungen aus den Regelwerken	158
4.7.4	Allgemeine Kriterien zur Durchführung	159
4.7.4.1	Zeitpunkt der Risikoanalyse	159
4.7.4.2	Formale Voraussetzungen	161
4.7.4.3	Gliederung	162
4.7.5	Details zur Durchführung	162
4.7.5.1	Risikoanalyse „Herstellungsverfahren“	162
4.7.5.2	Risikoanalyse „Reinigung“	169
4.7.5.3	Risikoanalyse „Anlage“	176
4.7.5.4	Abschluss der Risikoanalyse	181
4.7.6	Risikomanagement nach ICH Q9	181
4.8	Prospektive Anlagenqualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ)	183
4.8.1	Allgemeines	183
4.8.2	Definition der Anforderungen	185
4.8.2.1	GMP-gerechtes Design – Anforderungsliste	185
4.8.2.2	Betreiberanforderungen – Lastenheft	198
4.8.2.3	Technische Spezifikation – Ausschreibung	216
4.8.2.4	Lieferantenausführung – Pflichtenheft	218
4.8.3	Designqualifizierung – DQ	220
4.8.3.1	Hintergründe und Ziel der DQ	220
4.8.3.2	Voraussetzungen für die DQ	221
4.8.3.3	Erstellung DQ-Plan	222
4.8.3.4	Durchführung DQ	225
4.8.3.5	Erstellung DQ-Bericht	228
4.8.3.6	Lasten-, Pflichtenheftabgleich als DQ	229
4.8.4	Realisierung und Installation	230
4.8.4.1	Herstellung und Factory Acceptance Tests (FAT)	230

4.8.4.2	Installation und Site Acceptance Tests (SAT)	233
4.8.5	Installationsqualifizierung – IQ	237
4.8.5.1	Voraussetzungen für die IQ	237
4.8.5.2	Erstellung IQ-Plan	238
4.8.5.3	Durchführung IQ	242
4.8.6	Inbetriebnahme	250
4.8.7	Funktionsqualifizierung	251
4.8.7.1	Voraussetzungen für die OQ	251
4.8.7.2	Erstellung OQ-Plan	253
4.8.7.3	Durchführung OQ	256
4.8.8	Leistungsqualifizierung	265
4.8.8.1	Bedeutung, Abgrenzung und Durchführung	265
4.8.8.2	Der PQ-Plan	268
4.8.9	Der Qualifizierungsabschlussbericht	272
4.9	Qualifizierung bestehender Anlagen	275
4.9.1	Der Begriff „retrospektive Anlagenqualifizierung“	275
4.9.2	Regulatorische Anforderungen	276
4.9.3	Einschränkungen bei bestehenden Anlagen	278
4.9.4	Ablauf Qualifizierung bestehender Anlagen	280
4.9.4.1	Schritt 1: Projektplanung (Masterplan)	280
4.9.4.2	Schritt 2: GMP-Studie (URS)	281
4.9.4.3	Schritt 3: Bestandsaufnahme	282
4.9.4.4	Schritt 4: Risikoklassifizierung	282
4.9.4.5	Schritt 5: Risikobewertung	284
4.9.4.6	Schritt 6: As-built-Prüfung (IOQ)	286
4.9.4.7	Schritt 7: Leistungsbewertung (PQ)	287
4.9.4.8	Schritt 8: Erfahrungsbericht	288
4.9.4.9	Schritt 9: RQ-Plan/-Bericht	288
4.9.5	Kritische Aspekte bei Altanlagen	289
4.9.6	Abschließendes Fazit	290
4.10	Gerätequalifizierung	291
4.10.1	Validierungsmasterplan	292
4.10.2	Risikoanalyse	292
4.10.3	Lasten- und Pflichtenheft, DQ	293
4.10.4	Basisqualifizierung, IQ, OQ	293
4.10.5	Leistungsqualifizierung, PQ	294
4.10.6	Technische Dokumentation	295
4.11	Kalibrierung und Wartung	296
4.11.1	Bedeutung im Rahmen der Instandhaltung	296
4.11.2	Gesetzliche Anforderungen	298
4.11.2.1	Forderungen aus dem Eichgesetz	298
4.11.2.2	Forderungen aus der Eichordnung	299
4.11.2.3	Forderungen aus dem Arzneimittelgesetz, AMG	299
4.11.2.4	Forderungen aus der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, AMWHV	299

- 4.11.2.5 Forderungen aus dem EU-GMP-Leitfaden, Teil 1 „Mindestanforderungen an Arzneimittel“ 299
- 4.11.2.6 Forderungen aus den US-cGMP-Regeln, 21CFR210/211 300
- 4.11.2.7 Forderungen aus den GLP (Good Laboratory Practice)-Regeln 300
- 4.11.3 Wartung und Wartungskonzepte 301
 - 4.11.3.1 Verantwortlichkeiten 301
 - 4.11.3.2 Vorgehensweise 303
 - 4.11.3.2.1 Erfassung neuer Ausrüstungsgegenstände 305
 - 4.11.3.2.2 Terminüberwachung 305
 - 4.11.3.2.3 Durchführung der Wartung 306
 - 4.11.3.2.4 Wartungsdokumentation 307
 - 4.11.3.2.5 Rückmeldung und Abschluss der durchgeführten Wartung 308
 - 4.11.4 Wartungsinhalt und -umfang 308
 - 4.11.5 Kalibrierung im Rahmen der Wartung 309
 - 4.11.6 Kalibrierung im GMP-Umfeld 311
 - 4.11.6.1 Verantwortlichkeiten 311
 - 4.11.6.2 Erfassung, Einstufung und Kennzeichnung 311
 - 4.11.6.3 Festlegung der Kalibrier-Eckdaten 313
 - 4.11.6.4 Terminüberwachung 315
 - 4.11.6.5 Kalibrierdokumentation 316
 - 4.11.6.6 Durchführung der Kalibrierung 317
 - 4.11.6.7 Datenerfassung und Auswertung 320
 - 4.11.6.8 Abschluss der Kalibrierung 321
 - 4.11.6.9 Funktionsprüfungen und Prüfungen nach Arzneibuch 322
 - 4.12 Validierung von Herstellungsprozessen 322
 - 4.12.1 Validierung von Herstellungsprozessen – ein Überblick 322
 - 4.12.2 Formalrechtliche Anforderungen an die Prozessvalidierung 326
 - 4.12.3 Wertschöpfung durch Validierung 326
 - 4.12.4 Voraussetzungen für die Prozessvalidierung 327
 - 4.12.5 Prozessvalidierung – Planung 330
 - 4.12.6 Prozessvalidierung – Aktivitäten 330
 - 4.12.7 Prozessvalidierung – Risikoanalyse 331
 - 4.12.8 Prospektive Prozessvalidierung – Vorgehensweise bei der Durchführung der Validierungsaktivitäten 333
 - 4.12.9 Prospektive Prozessvalidierung – Kritische Prozessschritte 335
 - 4.12.10 Prospektive Prozessvalidierung – Konsistenz 337
 - 4.12.11 Prospektive Prozessvalidierung – Dokumente 337
 - 4.12.12 Retrospektive Prozessvalidierung 339
 - 4.12.13 Prozessvalidierung – Revalidierung 340
 - 4.13 Validierung computerisierter Systeme 341
 - 4.13.1 Begriffe und Definitionen nach GAMP 4.0 341
 - 4.13.2 Vorgehen nach dem V-Modell 343
 - 4.13.3 DQ, IQ und OQ am Beispiel PLS 348
 - 4.13.3.1 Festlegung der Anforderungen – DQ 348
 - 4.13.3.2 Nachweis der korrekten Umsetzung – IQ, OQ 351

4.13.4	Abgrenzung automatisierter Systeme	354
4.13.5	Part 11 und seine Bedeutung für die Validierung	356
5	Integrierte Anlagenqualifizierung	361
5.1	GEP kontra GMP	361
5.2	Idealisierter Ablauf	364
5.2.1	Die Hauptprojektphasen	364
5.2.2	Planungsphase	365
5.2.3	Ausarbeitungsphase	368
5.2.4	Durchführungsphase	370
5.2.5	Übersicht Phasen der Qualifizierung	374
6	Outsourcing von Validierungsaktivitäten	377
6.1	Die Anbieter	377
6.2	Die Anforderungen an die Anbieter	378
6.3	Die Stärken und Schwächen der Anbieter	380
6.4	Die Abgrenzungsmatrix	381
6.5	Der optimale Qualifizierer	383
7	Change Control	385
7.1	Erhalt des validierten Zustandes	385
7.2	Abweichung oder Änderung	386
7.3	Formaler Ablauf Change Control	387
7.4	Startzeitpunkt und Arten Change Control	390
7.5	Qualitätskritische Änderungen	392
7.6	Change Control in der Praxis	393
8	Der Validierungsingenieur als neuer Beruf	397
9	Literatur	399
10	Verzeichnisse und Anlagen	405
10.1	Abbildungen	405
10.2	Anlage 1: GMP-Studie	407
	Anlage 2: Projektzeitplan	414
	Anlage 3: Validierungsmasterplan	416
	Anlage 4: Projektplan Qualifizierung	420
	Anlage 5: Projektplan Validierung	422
	Anlage 6: Qualifizierungsmatrix	423
	Anlage 7: Formblatt Risikoanalyse nach FMEA	424
	Anlage 8: Formblatt Risikoanalyse HACCP, Teil 1	425
	Anlage 9: Formblatt Risikoanalyse HACCP, Teil 2	426
	Anlage 10: Formblatt tabellarische Risikoanalyse, Variante 1	427
	Anlage 11: Formblatt tabellarische Risikoanalyse, Variante 2	428
	Anlage 12: Formblatt freie Risikoanalyse	429

	Anlage 13: Bewertungsblatt Reinigung	432
	Anlage 14: GMP-Anforderungsliste	433
	Anlage 15: IQ-Plan Deckblatt	434
	Anlage 16: OQ-Plan Deckblatt	435
	Anlage 17: OQ-Plan Funktionsprüfprotokoll	436
	Anlage 18: PQ-Plan Deckblatt	439
	Anlage 19: Qualifizierungsbericht	440
	Anlage 20: Wartungsplan Musterformular	441
	Anlage 21: Wartungsplan Wartungsprotokoll	442
	Anlage 22: Messstellenverzeichnis Musterformular	443
	Anlage 23: Kalibrierungsplan Musterformular	444
	Anlage 24: Verantwortungsabgrenzung PLS-Validierung	446
	Anlage 25: Change Control Formblatt	447
10.3	Glossar	450
	Index	459

Vorwort

Es war im Spätsommer 1987, konkret an einem Montag, dem 03. August. Es war noch dunkel und leichter Nieselregen erschwerte die Sicht beim Fahren durch den morgendlichen Berufsverkehr. Für mich war es das erste Mal, dass ich mich zu dieser Zeit genau wie alle anderen eingereiht in langen Blechkolonnen auf dem Weg zur Arbeit befand. Ich spüre heute noch die Nervosität und den leichten Druck in der Magengegend, wenn ich mich daran erinnere, wie ich mich langsam aber sicher dem südlichsten Tor des Werkes, konkret dem Tor 7 der BASF in Ludwigshafen näherte. Ein Gefühl, das sicher jeder Berufsanfänger kennt. Es war mein erster Berufstag nach erfolgreich abgeschlossenem Studium des Chemieingenieurwesens, welches ich an der Technischen Universität in Karlsruhe absolviert hatte.

1987 war auch die Zeit, als am Standort Deutschland die Biotechnologie noch ihre Hochphase hatte und mit der alles revolutionierenden Idee, Mikroorganismen – und insbesondere gentechnisch veränderte Mikroorganismen – als kleine chemische Fabriken zu nutzen, die Industrie geradezu in einen Entwicklungsrausch versetzte. Schier unbegrenzt schienen die Möglichkeiten, neue und innovative Produkte auf den Markt zu bringen. Allen voran zeigte dabei die pharmazeutische Industrie den größten Optimismus, schien es jetzt doch greifbar nahe, sehr gezielt wirkende, auf spezifische Erkrankungen ausgerichtete Arzneimittel, die den körpereigenen Stoffen immer ähnlicher wurden, herzustellen. Doch nicht nur Positives war mit der neuen Entwicklung verbunden. Wie immer in der Geschichte der Menschheit bringen neue Entwicklungen und neue Technologien neben dem Fortschritt auch neue Gefahren mit sich und wecken neue Ängste. Sensibilisiert durch die Ära der Kernenergie beobachtete die Bevölkerung die Entwicklungseuphorie mit sehr gemischten Gefühlen, und es dauerte auch nicht sehr lange, bis sich eine entsprechende Gruppe entschiedener, ja geradezu fanatischer Gegner herauskristallisiert hatte, deren erklärtes Ziel es war, diese Technologie und die damit eventuell verbundenen Risiken zumindest aus Deutschland zu verbannen. Der Gesetzgeber, in seinem Bemühen kein zweites Atomkraftwerkszenario zu gestalten, versuchte die Angelegenheit im Rahmen der 4. Novelle der Bundesimmissionsschutzverordnung zu regeln, indem er entsprechende Verfahren – insbesondere gentechnologisch basierte Verfahren – zur Offenlegung gegenüber der Bevölkerung anordnete. Jedes Unternehmen, welches mit gentechnolo-

gisch modifizierten Mikroorganismen entsprechend innovative Produkte herstellen wollte, musste also zunächst sein Vorhaben, das Produkt, das Verfahren und die geplante Anlage der Öffentlichkeit darlegen und die möglichen Risiken und deren Abwendung öffentlich diskutieren. So hilfreich in Bezug auf die Sicherheit der Bevölkerung diese Entscheidung auch gewesen sein mag, so tödlich war sie in der damaligen Zeit für die dahinter stehende Innovation. Allen voran durfte dies die damalige Hoechst AG mit ihrer Anlage zur biotechnologischen Herstellung von Insulin erfahren, die – fertig gestellt für einen mehrstelligen Millionenbetrag – am Standort Hoechst ihren Betrieb lange Zeit nicht aufnehmen durfte. Auch andere Firmen machten vergleichbare Erfahrungen, und es lag nahe, dass diese Firmen sich mehr und mehr mit dem Gedanken auseinandersetzten, den Standort Deutschland zumindest mit dieser Technologie zu verlassen, wobei es beim Gedanken allein nicht blieb. Ein Grund, warum man die mittlerweile sehr weit entwickelte Biotechnologie überwiegend in den USA antrifft, während in Deutschland sich erst jetzt wieder erste Ansätze einer Wiederauferstehung ankündigen.

In genau diese Zeit fiel mein Berufsstart, und ich konnte mich glücklich schätzen, meine ersten Erfahrungen nicht nur in einem äußerst interessanten Fachbereich – nämlich der Biotechnologie – zu sammeln, sondern auch in Bezug auf alle damit verbundenen rechtlichen und normativen Anforderungen und in Bezug auf die Anstrengungen, die unternommen werden müssen, um ein solches Projekt umzusetzen und die entsprechende Anlage zum Laufen zu bringen. In den frühen Neunzigerjahren war es der BASF gelungen, ein solches gentechnologisch basiertes Verfahren zur Herstellung eines Pharmaproteins durch das öffentliche Anhörungsverfahren und zur Genehmigung zu bringen, und es war meine Aufgabe, diese Anlage in einem damals auf Forschung und Entwicklung ausgelegten Umfeld nun als echte Produktionsanlage zu realisieren – unter Berücksichtigung aller im Genehmigungsverfahren diskutierten Sicherheitsvorkehrungen. Es war auch die Zeit, in der ich zum ersten Mal mit den mir damals nichts sagenden drei Buchstaben „GMP“ konfrontiert wurde. Neben die Anforderungen an den Schutz der Bevölkerung traten jetzt auf einmal weitere, mir bis dahin noch völlig unbekannte Anforderungen zum Schutz des Produktes bzw. des Endproduktverbrauchers. Die mit der Qualitätssicherung beauftragten Personen legten in ersten Projektgesprächen diese Anforderungen – damals noch sehr vage und wenig greifbar – in einer Fülle von Dokumenten auf den Tisch und als verantwortlicher Ingenieur sah ich mich auf einmal mit Unterlagen konfrontiert, die mir – wenn auch in englisch geschrieben – doch alles in allem sehr spanisch vorkamen. Da gab es Abkürzungen wie PIC und FDA, Definitionen zu IQ, OQ und PQ, Darstellungen zu Abläufen im Rahmen einer mir völlig unbekanntem Validierung und vieles mehr, was ich zum damaligen Zeitpunkt weder verstehen, geschweige denn richtig greifen konnte. Es begannen die Jahre der harten Schule, in denen ich mir durch sehr vertieftes Studium und auch mithilfe externer Beratung und externer Schulungen das notwendige Wissen aneignete und mir die Verbindung zwischen all den Begriffen nach und nach mühsam klar machte. Ich entwickelte mich – so glaubte ich zumindest damals – zum BASF-internen GMP- und Validierungsspezialisten und übernahm zunehmend die Aufgabe, das erworbene Wissen auch

in andere Projekte einzubringen. Schnell jedoch musste ich feststellen, dass das soeben mühsam erworbene Wissen gar nicht so ohne Weiteres auf das nächste Projekt transferiert werden konnte. Andere Randbedingungen in der Technik, in der Betriebsorganisation und Diskussionen mit anderen Personen zwangen immer wieder dazu, Vorgehensweisen, Ablaufmodelle und Schemata, insbesondere den durch GMP geprägten Formalismus bzw. die Dokumentation betreffend, zu hinterfragen, abzuändern, anzupassen oder gar neu zu entwickeln. Gerade das Thema eines einheitlichen, allen Anforderungen gerecht werdenden formalen Validierungskonzeptes, ein Kernthema der GMP-Regelwerke, schien sich hier immer mehr zum Gordischen Knoten zu entwickeln.

Heute, nach mehr als 20 Jahren Berufserfahrung in diesem Themenfeld, bin ich um die Erkenntnis reicher, dass es bei diesem Wissensgebiet kein festes und starres, geschweige denn ein optimales Schema für die Umsetzung gibt und auch nicht geben kann. Beschreiben die drei Buchstaben „GMP“ die Regeln der Good Manufacturing Practice – den groben normativen Rahmen, den man bei der Herstellung entsprechend regulierter pharmazeutischer und chemischer Produkte beachten muss – so steckt in Wahrheit hinter diesen drei Buchstaben die ganze Welt der Naturwissenschaften und der modernen Technologien. Wer sich mit GMP beschäftigt, beschäftigt sich in Wirklichkeit mit Physik, Chemie, Biotechnologie und Verfahrenstechnik und dem Bemühen, damit zusammenhängende Prozesse unter Beachtung gesetzlicher Anforderungen in einen formalen und dokumentierten Ablauf zu zwingen. Und so unterschiedlich wie die Prozesse, so individuell müssen die entsprechend formalen Konzepte, zum Beispiel auch ein Validierungskonzept sein.

Spannend bei all dem ist nur, dass gerade um dieses Thema, das doch überwiegend nur durch Formalismus, durch die geeignete und geschickte Gestaltung von Prüf- und Checklisten und technische Grundlagen geprägt ist, oft eine Art Geheimnis gemacht wird, die Vertraulichkeit besonders hoch gehoben wird und die damit konfrontierten Personen genau aus diesem Grunde das Thema immer nur hinter einer gewissen Dunstwolke sehen. Nur wenig konkrete, einen Überblick verschaffende Fachliteratur existiert, wenn es um das „Wie“ z. B. bei der Qualifizierung und Validierung geht und auch mit Blick auf entsprechende Vorträge und Seminare können nur jene zitiert werden, die immer wieder mit der Frage auf mich zukommen: „Wo kann ich denn konkret etwas zu dem Thema GMP und Validierung lernen?“ Vielleicht ist es aber gar nicht die Vertraulichkeit, sondern eher die Schwierigkeit, ein solches Thema wirklich konkret und all umfassend bzw. auch wissenschaftlich fundiert darzustellen, eine Schwierigkeit, der auch sicher ich mich beim Schreiben dieses Buches in weiten Teilen ausgesetzt sah.

Was auch immer die Gründe dafür sein mögen, dass es hier noch an entsprechend gutem und tief gehendem Lehrstoff mangelt, Tatsache ist, dass es sich um ein essenzielles, aber auch um ein spannendes Themenfeld handelt, das mit Blick auf das Ziel – nämlich den Schutz des Verbrauchers – zwingend behandelt, auf sinnvolle Rationale zurückgeführt und auch ausreichend kommuniziert werden muss. Es muss all jenen, die sich von Berufs wegen damit beschäftigen, ein Leitfaden an die Hand gegeben werden, der das „Wie“ skizziert, aber auch das „War-

um“ dahinter erläutert. Mit genau diesem Anspruch und mit dieser Motivation wurde das vorliegende Buch geschrieben. Es soll eine komprimierte Darstellung des nunmehr über 20 Jahre gesammelten Wissens sein und auch der Versuch, bestimmte notwendige Abläufe und Vorgehensweisen im Zusammenhang mit GMP, Qualifizierung und Validierung konkreter zu fassen. Es soll aber auch ein Übersichts- und Lehrwerk sein, das die Gesamtzusammenhänge aufzeigt, das „Warum“ erläutert und Hintergrundinformationen zu bestimmten, nicht immer nachvollziehbaren Entwicklungen gibt. Es soll helfen, das Thema Arzneimittelsicherheit, GMP, Qualifizierung und Validierung als Einheit zu erfassen und die Zusammenhänge zu verstehen. Es soll ein Handbuch sein, in dem das eine oder andere auch bei Bedarf mal nachgeschlagen werden kann. Es soll die beschriebene „Dunstwolke“ zumindest ein wenig lichten.

All jenen, die dann doch wieder das eine oder andere Detail vermissen, die ihr individuelles Problem nicht behandelt oder gelöst sehen, sei schon jetzt entschuldigend entgegengehalten, dass man in einem einzigen Werk, insbesondere in einem Werk, das sich auf die Gesamtzusammenhänge konzentriert, eben nicht die ganze Welt der chemischen und pharmazeutischen Technik darstellen kann. Ebenso sei schon jetzt darauf hingewiesen, dass auch in dem einen oder anderen Kapitel, das sich mit regulatorischen Anforderungen auseinandersetzt, eine Information, insbesondere zu zitierten Regelwerken gegebenenfalls schon wieder veraltet sein kann, da gerade die Welt des Pharmarechtes hier leider sehr schnelllebig ist. Ungeachtet dessen hofft und wünscht der Autor all jenen, die das Buch in die Hand nehmen, dass sie viel spannende Lektüre, viel Hilfreiches finden, das sich in der Praxis anwenden lässt. Ebenso freut sich der Autor über jeden kritischen Kommentar und jede Anregung, hat er doch gelernt, dass man dem Expertentum immer einen Schritt hinterherrennt und dass konstruktive Kritiken die Vitamin-spritzen für die erforderliche Kondition darstellen.

Da ein Vorwort für den Autor zumeist auch der Abschluss seines Werkes ist, möchte ich es an dieser Stelle natürlich nicht versäumen, mich bei all denen zu bedanken, die mich auf diesem nun doch langen Weg zur Entstehung des Buches direkt oder indirekt unterstützt haben. Hier gilt zunächst mein Dank Herrn Dr. Hubert Pelc, ehemals Wiley Verlag, der die grundlegende Idee hatte und mich diesbezüglich motivierte und redaktionell begleitete. Es gilt aber auch all den betreuenden Personen beim Wiley Verlag mein ganzer Dank, da sie – trotz der zeitlichen Verzögerung – an dem Buchprojekt festgehalten und stetig ermuntert haben. Mein Dank gilt den Herren Prof. Winfried Storhas (Hochschule Mannheim), Dr. Ulrich Behrendt (ex. Roche Penzberg), Herrn Matthias Klein (CSL Behring) und Herrn Horst Bergs (ex. Sanofi Aventis), mit denen ich in vielen Diskussionen das „Für und Wieder“ zu diesem doch komplexen Thema behandeln durfte, und von denen ich auch immer wieder in den Diskussionen wertvolle Anregungen aufgenommen habe. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Andreas Kreimeyer, ehemaliger Technikumsleiter Biotechnikum A30 und heutiger Vorstand der BASF, hat er doch nicht unwesentlich zu meinem damaligen Werdegang beigetragen und mich als Jungingenieur zu dem Thema GMP geführt. Weiter möchte ich mich herzlichst bedanken bei meinen Kollegen und Mitstreitern Peter Bappert,

Wolfgang Hähnel und Dr. Hans-Georg Eckert (alle gempex GmbH), die nicht nur durch konstruktive Diskussionen, sondern auch durch die direkte Beisteuerung einzelner Kapitel einen nicht unwesentlichen Beitrag geleistet haben. Auch Frau Petra Schillakowski, welche oft an Wochenenden Abschnitte meiner Arbeiten zu Papier brachte, gilt mein besonderer Dank.

Was wären Freunde, wenn sie nicht bereit wären zu tolerieren, dass man nicht immer Zeit für den doch eigentlich so wichtigen Privataustausch hat. Hier möchte ich den ganzen treuen Freunden und Bekannten in meiner nahen und fernen Umgebung für diese Toleranz danken, insbesondere auch meinem Nachbarn, Freund und Ortsvorsteher Thomas Trisch und Frau, die mit Witz und geschärftem Wort mich immer wieder an mein Werk erinnerten.

Der größte Dank gilt aber sicher meiner Familie, meiner Frau Ulrike, meiner Tochter Carola und meinem Sohn Markus, die mit unendlicher Geduld ertragen, toleriert und gestützt haben, dass ich diese doch nicht unerhebliche und wertvolle Zeit für dieses Projekt aufgewendet habe. Ohne diese Unterstützung wäre das vorliegende Buch sicher nie entstanden, mit dem ich nun dem geneigten Leser viel Spaß und Erfolg wünsche.

Karlsruhe, im April 2008

Ralf Gengenbach

Abkürzungsverzeichnis

3 A	3-A Sanitary Standards Inc. (www.3-a.org)
483er	Nummer des von der FDA genutzten Mängelformulars
AA	Arbeitsanweisung
AB	Arzneibuch
AHU	Air Handling Unit
AMG	Arzneimittelgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
API	Active Pharmaceutical Ingredient
APIC	Active Pharmaceutical Ingredient Committee (http://apic.cefic.org)
ASMF	Active Substance Master File
ASTM	American Society for Testing and Materials
BAH	Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V. (www.bah-bonn.de)
BASF	Badische Anilin und Soda Fabrik (www.basf.com)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfram.de)
BP	British Pharmacopoeia (www.pharmacopoeia.org.uk)
BPC	Bulk Pharmaceutical Chemicals (u. a. Wirk- und Hilfsstoffe)
BPCC	Bulk Pharmaceutical Chemicals Committee
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (www.bpi.de)
CBER	Centre for Biologics Evaluation and Research (www.fda.gov/cber)
CC	Change Control
CCP	Critical Control Point
CDER	Centre of Drug Evaluation and Research (www.fda.gov/cder)
CEFIC	European Chemical Industry Council (www.cefic.be)
CEP	Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia
CFR	Code of Federal Regulation
CFU	Colony forming Unit
cGMP	current Good Manufacturing Practice
CIP	Cleaning in Place
CPG	Compliance Policy Guide
CPGM	Compliance Program Guidance Manuals
CPP	Certificate of Pharmaceutical Products
CR	Change Request
CTD	Common Technical Document
DAB	Deutsches Arzneibuch (Bezugsquelle s. BfArM)
DEHS	Diethylhexylsebacat
DHHS	Department of Health and Human Services
DIN	Deutsches Institut für Normung (www.din.de)
DKD	Deutscher Kalibrierdienst (www.dkd.eu)
DOP	Diocetylphthalat

DQ	Design Qualification
DMF	Drug Master File
EC	European Community (http://europa.eu)
EDMF	European Drug Master File
EDQM	European Department for the Quality of Medicines (www.edqm.eu)
EFFCI	Europe Federation for Cosmetic Ingredients (www.effci.com)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (www.efpia.org)
EFTA	European Free Trade Association (www.efta.int)
EG	Europäische Gemeinschaft (http://europa.eu)
EHEDG	European Hygienic Engineering and Design Group (www.ehedg.de)
EHS	Environment, Health, and Safety
EMA	European Medicines Evaluation Agency (www.ema.europa.eu)
EMSR	Elektro-, Mess-, Steuer- und Regelungstechnik
EP	Europäische Pharmacopoeia (Bezugsquelle s. EDQM)
EPC	Engineering, Procurement and Construction
ERES	Electronic Record, Electronic Signature
ERP	Enterprise Ressource Planning
EU	Europäische Union (http://europa.eu)
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (s. EU)
FAMI QS	European Feed Additives and Premixtures Quality System (www.fami-qs.org)
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration (www.fda.gov)
FD&C Act	Food Drug and Cosmetic Act
FID	Flammenionisationsdetektor
FIFO	First In First Out
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique (www.fip.org)
FMEA	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse
FMECA	Failure Mode Effects and Criticality Analysis
FOI	Freedom of Information
FTA	Failure Tree Analysis
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice (www.vdi.de/gma/gamp-dach/) (s. auch ISPE)
GC	Gaschromatographie
GCLP	Good Control Laboratory Practice
GCP	Good Clinical Practice
GDP	Good Distribution Practice
GEP	Good Engineering Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GSP	Good Storage Practice
GxP	Good x Practice (x = Platzhalter)
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
HAZOP	Hazard and Operability Studies
HEPA	High Efficient Particulate Air
HHS	Health & Human Services
HOSCH	Hochleistungsschwebstofffilter
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HTP	Health Technology and Pharmaceutical Department of WHO
HVAC	Heating Ventilation and Air Conditioning
ICH	International Conference on Harmonization (www.ich.org)
ISO	International Organisation for Standardization (www.iso.org)
IKW	Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V. (www.ikw.org)
I/O	Input/Output
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council (www.ipec.org)

IPK	In-Prozess Kontrolle
IQ	Installation Qualification
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering (www.ispe.org)
IVSS	Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit (www.ivss.org)
JPMA	Japanese Pharmaceutical Manufacturing Association (www.jpma.or.jp/english)
KBE	Koloniebildende Einheiten
KFDA	Korean Food and Drug Administration (www.kfda.go.kr)
LF	Laminar Flow
LFGB	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch
LIMS	Laboratory Information Management Systems
LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
LMHV	Lebensmittelhygieneverordnung
M+A	Maschinen und Apparate
MCA	Medicines Control Agency (UK)
MCB	Master Cell Bank
MHW	Ministry of Health and Welfare (www.mhlw.go.jp/english)
MP	Master Plan
MRA	Mutual Recognition Agreement
MSR	Mess-, Steuer- und Regelungstechnik
NAMUR	Normenausschuss Mess- und Regelungstechnik (www.namur.de)
NtA	Notice to Applicants
OOS	Out of Specification
OQ	Operational Qualification
ORA	Office of Regulatory Affairs (www.fda.gov/ora)
OTC	Over the Counter
PAAG	Prognose, Auffinden der Ursache, Abschätzen der Auswirkungen, Gegenmaßnahmen
PAR	Proven Acceptable Range
PAT	Process Analytical Technologies
PDA	Parenteral Drug Association (www.pda.org)
PEI	Paul Ehrlich Institut (www.pei.de)
PHA	Preliminary Hazard Analysis
PharmBetrV	Pharmabetriebsverordnung
PhEur	Pharmacopoeia Européan (Bezugsquelle s. EDQM)
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturer Association (www.phrma.org)
P&ID	Piping and Instrumentation Diagram
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention (www.picscheme.org)
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (www.picscheme.org)
PLS	Prozessleitsystem
PLT	Prozessleittechnik
PPQ	Projektplan Qualifizierung
PPV	Projektplan Validierung
PQ	Performance Qualification
PTB	Physikalisch Technische Bundesanstalt (www.ptb.de)
PV	Process Validation
PW	Purified Water
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QM	Qualitätsmanagement
QMP	Qualification Master Plan
QK	Qualitätskontrolle
QS	Qualitätssicherung
RPZ	Risikoprioritätenzahl
RQ	Retrospektive Qualifizierung

SAT	Site Acceptance Test
SFDA	State Food and Drug Administration (China) (www.sda.gov.cn/eng)
SIP	Sterilization in Place
SOP	Standard Operation Procedure
SPS	Speicherprogrammierbare Steuerung
TOC	Total Organic Carbon
URS	User Requirement Specification
USP	United States Pharmacopoeia
VA	Verfahrensweisung
VDI	Verband deutscher Ingenieure (www.vdi.de)
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (www.vfa.de)
VMP	Validation Master Plan
WCB	Working Cell Bank
WFI	Water for Injection
WHO	World Health Organization (www.who.int)
WIP	Washing in Place
WirkBetrV	Wirkstoffbetriebsverordnung
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (www.zlg.de)

1

Einführung

Arzneimittel sind aus unserem täglichen Leben nicht mehr wegzudenken. Keine Errungenschaft hat die Gesellschaft je so umfassend geprägt und so wesentlich verändert, wie die in vielfältigsten Formen für unterschiedlichste Zielrichtungen und Anwendungsfälle eingesetzten pharmazeutischen Produkte. Ob zum Zwecke der Heilung oder um Schmerzen zu lindern, ob zur Vorbeugung und Kräftigung oder nur, um der Schönheit zu dienen. Jene kleinen Pillen, die schnell und einfach geschluckt dem Magendruck entgegenwirken, die Spritze beim Arzt, die vorbeugend jenen notwendigen Impfschutz verleiht, der beruhigt der Schnupfenzeit entgegensehen lässt. Die Wunddesinfektion, die verhindert, dass die kleinen Mikroben ihr Unwesen treiben – wer wollte, wer könnte auf all diese Errungenschaften verzichten. Die Entwicklungen haben Jahre gedauert, aber auch Jahre gebracht – Lebensjahre in einer immer älter werdenden Gesellschaft. Ohne Medizin und Arzneimittel nicht denkbar.

Arzneimittel sind nicht neu. Von alters her beschäftigen sich die Menschen sehr intensiv mit den heilenden, den stärkenden und lebensverlängernden Wirkungen von Extrakten und Tinkturen, ursprünglich ausschließlich aus dem Reich der Natur gewonnen. Studiert werden die Auswirkungen auf Seele und Geist, auf das psychische und physische Wohlbefinden des Menschen mit dem Ziel, diesem das Erdendasein so lang und so angenehm als möglich zu gestalten. Mit dem Studium der Substanzen, dem Eindringen in die Welt der Moleküle und dem gesamten sich offenbarenden Reich der Chemie schienen den Möglichkeiten auch kaum noch Grenzen gesetzt zu sein. Nur die Errungenschaften der modernen Biotechnologie konnten diesem Thema nochmals einen gewaltigen Schub verleihen. Die klare Erkenntnis von Ursache und Wirkung und die daraus abgeleitete Entwicklung notwendiger Substanzen, die zielgerichtet und wirksam alles Leid verhindern, scheint in greifbare Nähe gerückt zu sein, der Traum von idealen Arzneimitteln.

Wo solche Errungenschaften gegeben sind, überwiegen jedoch nicht nur die positiven Aspekte. Scharlatanerie, Betrug und Missbrauch sind dort nicht weit, wo man Vorteile in finanzieller Sicht oder auch mit Blick auf Macht erringen kann. Dies haben unsere Vorfahren im Mittelalter zur Genüge erfahren, wenn Händler mit billigen Tinkturen über Land zogen und diese als Wunderheilmittel anpriesen oder Quacksalber sich mit selbigem Zugang zu den höchsten Fürsten- und Königshäusern verschafften. Hatte man Glück, so war es nur Wasser. Im schlimmeren

Fall – wie nicht selten vorgekommen – waren es verunreinigte oder sogar giftige Substanzen, die so manchem Gutgläubigen den Tod brachten, der eigentlich das ewige Leben erwartete.

Doch was heißt Mittelalter? Auch wenn man in unserer heutigen, hoch technologisierten Zeit nicht unbedingt mehr von Scharlatanerie sprechen mag, so ist der Handel mit jenen Glücksbringern, vielleicht etwas moderner, über die mittlerweile sehr offenen Ländergrenzen und Kontinente hinweg nicht immer von der gewünschten notwendigen Seriosität geprägt. Und die Etikettierung von Billigprodukten als Markenartikel darf auch heute noch als Betrug bezeichnet werden, genauso wie der Konsum von Drogen unter die Kategorie Missbrauch fällt. Es sind aber nicht immer nur jene absichtlich betrügerischen und missbräuchlichen Vorgehen, die in diesem Umfeld Sorgen bereiten. Das komplexe und nicht ganz simple Thema der Arzneimittelherstellung birgt darüber hinaus eine Fülle an nicht immer frühzeitig erkennbaren Gefahren für den späteren Verbraucher. Ob es nun jene unglücklicherweise immer wieder im Betriebsalltag vorkommenden menschlichen oder technischen Fehler sind, die zu physikalischen, chemischen oder mikrobiellen Verunreinigungen führen oder ob eine neue Verfahrensvariante im Rahmen der Prozessoptimierung zu einer ungewollt negativen Veränderung im Reinheitsprofil führt – all dies sind Risiken. Zusammen mit jenen Risiken, die aus unter Umständen nicht vollständig erforschten Wirkungsweisen eines Medikaments resultieren, lassen sie den Ruf nach mehr Schutz des Verbrauchers laut werden, den Ruf nach Arzneimittelsicherheit.

Das Thema „Arzneimittelsicherheit“ ist komplex und lässt sich sicher nicht nur auf eine einzelne Maßnahme reduzieren. Ganz im Gegenteil, heute nimmt dieses Thema einen sehr breiten Raum ein und eine Vielzahl von Institutionen und Einrichtungen beschäftigt sich ausgiebig damit, Regeln, Überwachungs- und Kontrollmaßnahmen sowie alle erforderlichen Hilfsmittel bereitzustellen, die dazu beitragen sollen, dass Arzneimittel mit dem Höchstmaß an Sorgfalt und Sicherheit entwickelt und hergestellt werden, um somit den notwendigen Verbraucherschutz gewährleisten zu können. Anhand von Abb. 1.1 soll auf diese heute bestehenden Maßnahmen und Instrumentarien kurz eingegangen werden.

Der Entwicklungsweg eines Arzneimittels ist mittlerweile geprägt von einer Entwicklungszeit, die nicht selten deutlich über 10 Jahren liegt und durch Entwicklungskosten, die sich zunehmend der Grenze von 1 Mrd. Euro nähern. Eine überdimensionale Wandtafel im Deutschen Museum in München [1] stellt diese Entwicklung eindrucksvoll dar. Dabei findet der erste Schritt im Rahmen der Wirkstoffsuchforschung noch immer überwiegend im Labor statt, auch wenn die moderne Computertechnologie mit Molecular Modelling bereits ganz andere Wege aufzeigt. Im Labor werden, die Entwicklung der ersten Verfahrensschritte eingeschlossen, zunächst alle notwendigen Daten zur Substanz sowie zu den möglichen Synthese- und Herstellungswegen erarbeitet und dokumentiert. Es wird die Datenbasis für das spätere Arzneimittel und dessen Herstellung geschaffen. Dabei ist einerseits zu unterscheiden zwischen der Herstellung des reinen Wirkstoffs (der eigentlich wirksame Bestandteil eines Arzneimittels) und andererseits der Entwicklung der geeigneten Darreichungsform (z. B. Tablette, Kapsel