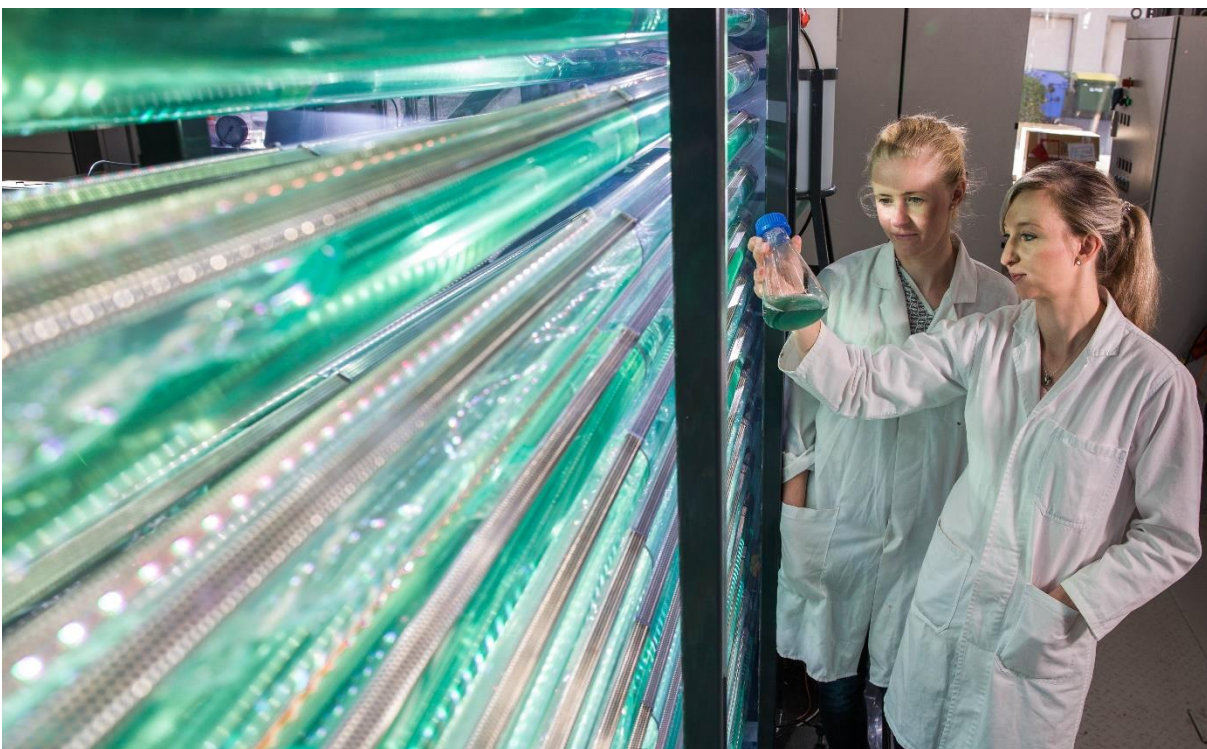


# Vorbereitung einer Produktzertifizierung im Bereich biotechnologische Mikroalgenproduktion gemäß europäischen und internationalen Regelwerken zur qualitätsgerechten und sicheren Produktion

Praxisleitfaden für Unternehmen



# Inhalt

Kurzinformation .....	2
Einführung .....	3
Unternehmensorganisation und Qualitätsmanagement .....	3
Absatzmärkte, Normen und Verordnungen für Herstellung und Vertrieb von Mikroalgen .....	4
Ausgewählte Vorschriften für zertifizierte Mikroalgenproduktion .....	5
Handlungsempfehlung für die Erfüllung von GMP-Anforderungen .....	5
Typische Standardarbeitsanweisungen .....	7
Planung von Audits .....	7
Zusammenfassung .....	8
Literaturverzeichnis .....	9
Bildnachweise .....	9
Anlage 1 – GMP – Good Manufacturing Practice – Teil 2 – Wirkstoffe .....	10
Anlage 2 – GMP – Good Manufacturing Practice – Anhang 11 – Computergestützte Systeme .....	19
Anlage 3 – GMP – Good Manufacturing Practice – Anhang 15 – Qualifizierung und Validierung .....	22
Anlage 4 – GMP – Good Manufacturing Practice – Anhang 19 – Referenzproben und Rückstellmuster .....	27
Anlage 5 – Kosmetik GMP - DIN EN ISO 22716 .....	29
Anlage 6 – HACCP Lebensmittelhygiene EU VO 825-2004 .....	34
Anlage 7 – HACCP Lebensmittelhygiene EU VO 825-2004 – Anhang 1 – Primärproduktion .....	36
Anlage 8 – EU VO 178-2002 Abschnitt 1 - Zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit .....	37

## Kurzinformation

Mikroalgen bieten eine hohe Variation unterschiedlichster Wertstoffe. Hochwertige Lipide, wie Omega-3-Fettsäuren, oder Antioxidantien, wie Astaxanthin und Phycocyanin, werden schon heute in großen Mengen aus Mikroalgen gewonnen. Um diese und weitere Stoffe auf dem europäischen Markt anbieten zu können, sind unterschiedliche Normen und Regelungen zu beachten. Die Einhaltung von Normen und Regelungen wird mit Zertifizierungen bestätigt. Dieser Praxisleitfaden bietet einen ersten Einstieg für alle, die in das Feld der zertifizierten Mikroalgenproduktion eintreten wollen. Er gibt einen Überblick über geltende Regelungen verschiedener Ziel-Märkte und damit verbundene Maßnahmen der Qualitätssicherung. Weiterhin werden detaillierte Checklisten sowie Muster für Standardarbeitsanweisungen und Prozessbeschreibungen (via Prozess-Turtle) zur Verfügung gestellt.

Dieser Praxisleitfaden ist im Rahmen des Projektes MOProALGE durch die Technische Universität Dresden, CIMTT Zentrum für Produktionstechnik und Organisation durch Friedrich Süße (M. Sc.) und Dipl.-Ing. Sylvia Franke-Jordan erstellt worden.

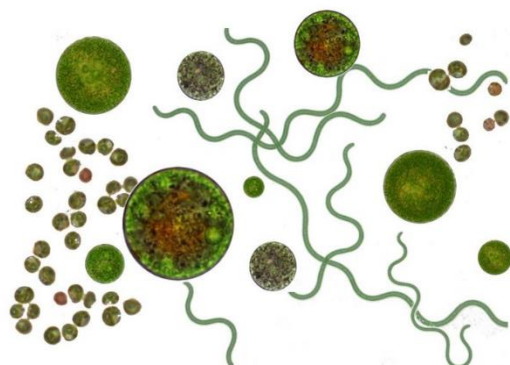


Abbildung 1: Schematische Darstellung verschiedener Mikroalgen

## Einführung

Sollen Produkte aus Mikroalgen in der Lebensmittel-, Kosmetik- oder Pharmabranche vermarktet werden, ist die Herstellung nach GMP (Good Manufacturing Practice) zu garantieren. Auch angrenzende Prozesse werden zunehmend in Anlehnung an die GMP-Richtlinien mit anderen GxP-Verfahrensweisen abgesichert.

Im Forschungsprojekt „MOProALGE – Bioprozessmonitoring“ werden Produktionsprozesse für verschiedene Spezies von Mikroalgen im Labormaßstab abgebildet (Abbildung 2). Ziel ist dabei, ein at-line-Prozessmonitoring (Abbildung 3) mittels Sensortechnik zu entwickeln und die Implementierung dieses Prozessmonitorings in industrielle Anlagen zur Mikroalgenproduktion vorzubereiten. Dabei sind nicht nur technische und produktionsorganisatorische Aspekte, sondern auch die Implikationen aus den branchentypischen Qualitätsregelwerken zu beachten.



Abbildung 2: Photobioreaktor mit enthaltenen Mikroalgen während der Wachstumsphase

Im Rahmen des Technologietransfers des Projektes MOProALGE wird ein Konzept zu einem praxisgeeigneten Vorgehen zur Qualitätssicherung für zertifizierte Mikroalgenprodukte bzw. -extrakte aus biotechnologischer Herstellung für den industriellen Maßstab entwickelt. Als Basis finden dabei Fachliteratur sowie die Prozessstruktur des Laborprozesses Verwendung.

Anwendung soll das Konzept speziell in KMU finden, die typischerweise flache Hierarchien in ihrer Organisationsstruktur und Aufgabenintegration in ihren Funktionsbereichen aufweisen. Damit verfügen sie nur über geringe personelle Ressourcen für die Aufgaben des Qualitätsmanagements.

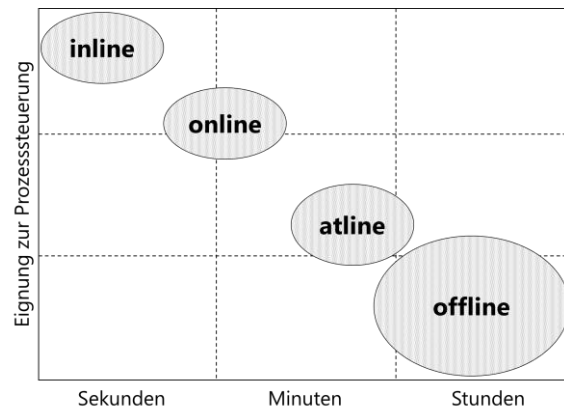


Abbildung 3: Einordnung des Messtechnikeinsatzes nach Analyseverzögerung und Eignung zur Prozesssteuerung

Der Praxisleitfaden soll als Orientierung bei der Planung einer auditierfähigen Produktion dienen. Da die Qualifizierung und Validierung von Produktionsanlagen bei GMP-gerechter Produktion eine wichtige Rolle spielen, sollten sich Unternehmen vor der Anschaffung oder Nachrüstung von Produktionsanlagen einen Überblick über die GMP-konforme Gestaltung der Technik verschaffen.

Dieser Praxisleitfaden stellt keine vollständige Betrachtung eines Zertifizierungsprozesses dar. Er soll jedoch interessierten Unternehmen, Hochschulen und Forschungseinrichtungen sowie der weiteren Öffentlichkeit einen Einstieg in das Thema Zertifizierung einer Mikroalgenproduktion bieten. Für die Vorbereitung und Durchführung von Audits wird angeraten, die Begleitung und Unterstützung speziell ausgebildeter Personen oder Institutionen zu nutzen.

## Unternehmensorganisation und Qualitätsmanagement

Die DIN EN ISO 9001 bildet die Basis eines anerkannten und zertifizierungsfähigen Qualitätsmanagementsystems. GMP sowie andere Normen und Verordnungen können auf ein bereits bestehendes Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001 aufgebaut werden. Dabei ist die Organisation von Unternehmensprozessen bewusst offen und breit angelegt. Dies ermöglicht ein individuelles Anpassen an verschiedene Betriebsgrößen, interne Organisationen oder Branchen. Das bedeutet jedoch nicht, dass eine Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001 zwingend erforderlich ist, um eine Zertifizierung nach GMP und anderen folgend aufgeführten Normen und Richtlinien zu erlangen. [1–5]



## Absatzmärkte, Normen und Verordnungen für Herstellung und Vertrieb von Mikroalgen

In Deutschland und der EU existieren verschiedene Normen und Richtlinien für das Inverkehrbringen von Mikroalgen und deren verarbeitete Formen. Dabei unterscheiden sich diese Normen und Verordnungen je nach gewünschtem Absatzmarkt. Im Folgenden wird eine Übersicht über geltende Vorgaben während der Produktion von Mikroalgen in einem Photobioreaktor mit at-line-Prozessmonitoring gegeben.

Mikroalgen werden schon heute in großen Mengen als Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittelfarbe verwendet. Mit den Zielmärkten Kosmetik und Pharmazie werden zwei weitere Absatzmärkte mit zunehmend größer werdendem Potential betrachtet. Für diese beiden Absatzmärkte sind jeweils eigene Regelungen nach der „guten Herstellungspraxis“ (GMP – good manufacturing practice) anzuwenden. Eine Übersicht betrachteter Absatzmärkte sowie anhängiger Normen und Verordnungen ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Übersicht betrachteter Vorgaben und resultierender Märkte für Produkte aus Mikroalgen

Absatzmarkt	Norm/Verordnung
Wirkstoffherstellung für Arzneimittel	GMP – Good Manufacturing Practice
Herstellung von Stoffen für Kosmetik	Kosmetik GMP DIN EN ISO 22716
Herstellung von Stoffen für Lebensmittelmarkt	EU-Verordnung 825-2004 HACCP Lebensmittelhygiene
	EU-Verordnung 178-2002 - Allgemeine Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts

Aus den in Tabelle 1 genannten Normen wurden die wichtigsten Regelungen entnommen, die für Anlagenhersteller sowie –betreiber notwendig sind, um zertifiziert Mikroalgen in einem Photobioreaktorsystem produzieren zu können. Die ausgewählten Anforderungen sind in Checklisten zusammengefasst (siehe Anlagen). Dabei ist für jede Vorschrift die exakte Nummerierung, wie im Quellendokument, angegeben. In den Checklisten sind alle Hauptkapitel bzw. Abschnitte, jedoch ohne konkrete Vorschriften, benannt, auch wenn deren Inhalt nicht für die Produktion von Mikroalgen notwendig ist. Dies soll einer besseren Übersichtlichkeit über die jeweilige ursprüngliche Norm bieten.

In Abbildung 4 ist ein Ausschnitt einer Checkliste dargestellt. In dieser werden den einzuhaltenden Vorschriften in der linken Spalte zwölf Handlungsempfehlungen in der Kopfzeile zugeordnet. Die Handlungsempfehlungen sind Vorschläge für praktische betriebliche Lösungen, beispielsweise zur Dokumentation in auditfähiger Form, Datenschnittstellen zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten oder Inprozesskontrollen. Sie sind mit einem „x“ den verschiedenen Qualitätsmanagementbereichen zugeordnet. Diese Kennzeichnungen wurden durch die Autoren dieses Praxisleitfadens vorgenommen. Ziel ist es, einzelnen Vorgaben Qualitätsmanagementteilbereiche zuzuordnen, um eine Übersichtlichkeit herzustellen. Weiterhin wird so die Möglichkeit geschaffen, einzuhaltende Normen und Verordnungen direkt Fachabteilungen zuordnen zu können und somit die verantwortliche GMP-Fachkraft zu unterstützen. Alle Checklisten stehen im Excel-Format auf der Projektwebsite zum Download zur Verfügung. Dabei ist es möglich, Excel-Filter für Handlungsempfehlungen anzuwenden. Dies ermöglicht eine einfache Darstellung aller notwendigen Normen und Verordnungen, die eine bestimmte Handlungsempfehlung betreffen.

Handlungsempfehlung		GMP Teil 2 - Wirkstoffe											
		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in auditfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
2	<b>Qualitätsmanagement-Grundsätze</b>												
2.15	Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung protokolliert werden.							x		x	x		
2.16	Jede Abweichung von festgelegten Verfahren sollte dokumentiert und begründet werden. Kritische Abweichungen sollten untersucht und die Untersuchungen sowie die daraus resultierenden Maßnahmen...												

Abbildung 4: Ausschnitt aus Checkliste mit detaillierter Auflistung aller betrachteten Normen und Verordnungen

## Ausgewählte Vorschriften für zertifizierte Mikroalgenproduktion

Im Folgenden sind ausgewählte Vorschriften aller betrachteten Normen und Verordnungen, die die Produktion von Mikroalgen betreffen, aufgeführt.

### GMP - Good Manufacturing Practice

- Es muss ein Backupsystem installiert werden, welches Datenverlust verhindern soll
- Es sind angemessene Aufbewahrungszeiträume aller erforderlichen Dokumente (Berichte zur Entwicklungshistorie, Prozessvalidierung etc.) festzulegen
- Während des Aufbewahrungszeitraumes müssen alle erforderlichen Dokumente (Kopien und Originale) unverzüglich zur Verfügung stehen
- Weiterhin muss von allen Dokumenten kurzfristig eine Printversion erzeugt werden können
  - Empfehlung: eingerichteten und einsatzbereiten Drucker in Gesamtpaket des verkaufsfähigen Echtzeit-Monitoring-Messsystems integrieren bzw. einfache Anbindung für nachträgliches Einbinden von Druckern in Messsystemumgebung ermöglichen (Schnittstelle bereitstellen)
- Kritische Prozessparameter sind zu bestimmen und zu überwachen [3]

### GMP - Good Manufacturing Practice - Anhang 11 computergestützte Systeme

- Es ist ein Risikomanagement unter Berücksichtigung von Datenintegrität, Produktqualität und ggf. Patientensicherheit einzurichten
- Bei computergestützten Systemen, die Daten elektronisch mit anderen Systemen austauschen, sind geeignete Kontrollmechanismen für die korrekte und sichere Eingabe und Verarbeitung der Daten zu installieren
- Es ist eine periodische Evaluierung computergestützter Systeme durchzuführen
- Es ist ein Vorfalmanagement einzurichten, um Systemausfälle, Datenfehler und andere Vorfälle berichten und bewerten zu können [3]

### GMP - Good Manufacturing Practice - Anhang 15 Qualifizierung und Validierung

- Es ist ein Validierungsmasterplan (VMP) zu erstellen, in dem alle Schlüsselemente des Qualifizierungs- und Validierungsprogramms klar definiert werden [3]

### Kosmetik GMP - DIN EN ISO 22719

- Es sind alternative Vorkehrungen für Systeme zu treffen, die auch bei Störungen und Ausfällen arbeiten müssen
- Sollte eine Online-Steuerung verwendet werden, ist die Ausrüstung nach einem festgelegten Programm zu überprüfen [4]

### Lebensmittelhygiene EU (VO) 852-2004

Es sind zwingend Verfahren nach den HACCP-Grundsätzen (Hazard Analysis Critical Control Points) einzurichten, durchzuführen und aufrechtzuerhalten [5]

## Handlungsempfehlung für die Erfüllung von GMP-Anforderungen

Im Folgenden werden die in den Checklisten aufgeführten Handlungsempfehlungen (vgl. Abbildung 4) in Anlehnung an die DIN EN ISO 9001 beschrieben. Bei den Handlungsempfehlungsbezeichnungen handelt es sich nicht um Termini der DIN EN ISO 9001, sondern um zweckdienlich eigens für Checklisten geschaffene.

### Mitarbeiterschulung

Die (regelmäßige) Schulung von Mitarbeitern ist nach GMP erforderlich und auch nachzuweisen. Es ist sicherzustellen, dass alle Beteiligten am Produktionsprozess eine für Ihre Aufgabe ausreichende Ausbildung vorweisen können. Dieser Punkt wird explizit von einigen Vorschriften und Normen verlangt. Es bietet sich an, Mitarbeiter- bzw. Qualifizierungsmatrizen anzufertigen und regelmäßig mit dem Qualifizierungsstatus der Mitarbeiter abzugleichen.

### Anlagenqualifizierung

Bei der Anlagenqualifizierung wird nachgewiesen, dass eine Anlage mit der eingesetzten Technik alle Anforderungen erfüllt und die gewünschten Ergebnisse liefert. Dabei erfolgt eine Qualifizierung über folgende vier Schritte: Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ), Performance Qualification (PQ) → erfolgreicher Abschluss einer Anlagenqualifizierung.

### Anlagenvalidierung sowie Prozessvalidierung

Um sicherzustellen, dass Produkte allen Anforderungen genügen, sind Validierungen durchzuführen. Dies betrifft Herstellungsprozesse sowie Prozesse der betrieblichen Organisation des Produzenten. In der beigefügten Checkliste werden zugehörige Normen und Verordnungen der Anlagen- und Prozessvalidierung einzeln aufgeführt.

### Inprozesskontrollen

Für die Produktion von Mikroalgen stellen Inprozesskontrollen das Kernstück des Bioprozessmonitorings dar. Diese sollen möglichst in Echtzeit erfolgen, um bei möglichem nicht optimalen Produktionsverlauf frühzeitig gegensteuern zu können und somit möglichst nah am Optimum produzieren zu können.

### Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen

Messinstrumente sowie Prozesse sollen stets einen gültigen Kalibrierstatus aufweisen und validiert sein. Dies bildet die Grundlage, um Inprozesskontrollen sowie die Auswertung von gesammelten Prozessdaten zu ermöglichen.

### SOP- Standardarbeitsanweisungen

Standardarbeitsanweisungen (kurz: SOP - Standard Operation Procedure) geben klare Handlungsschritte in Unternehmen vor, wie auf bestimmte Ereignisse reagiert werden soll. Im Zuge dieser Veröffentlichung ist dem Anhang eine Muster-SOP beigefügt. Im nächsten Abschnitt werden zwei mögliche SOP im Detail beschrieben.

### Dokumentation in auditfähiger Form und Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten

Das schnelle Bereitstellen von Dokumentation in auditfähiger Form ist ein wichtiger Baustein des GMP-Managements. Dieser Punkt ist eng mit der „Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten“ verzahnt. Das Ziel ist es, dass die Messtechnik diesen Prozess soweit wie möglich unterstützt. Dabei muss vorher festgelegt werden, welche Daten in welchen Formaten vorliegen müssen. In der Checkliste werden „Dokumentation in auditfähiger Form“ sowie „Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten“ einzeln aufgeführt und entsprechenden Normen und Verordnungen zugeordnet.

### Auswertung von gesammelten Prozessdaten

Um den Produktionsprozess von Mikroalgen möglichst nah am Optimum zu betreiben, sind Regelgrößen zu definieren. Dabei werden Messwerte innerhalb des Produktionsprozesses als Grundlage für eventuelle Änderungen bzw. das Gegensteuern am Prozess verwendet.

### Laborkontrollen

Einige Laborkontrollen sind in der Mikroalgenproduktion ergänzend zum Echtzeit-Monitoring notwendig. Dabei sind im Einklang mit dem Herstellungsprozess geeignete Spezifikationen festzulegen. Dies umfasst beispielsweise eine regelmäßige Kontrolle auf organische und anorganische Verunreinigungen. Alle Laborkontrollen müssen zum Zeitpunkt der Durchführung dokumentiert werden, um authentische Analysezertifikate generieren zu können.

### Rückstellproben

Mit Rückstellproben wird sichergestellt, dass bestimmte Mengen von Erzeugnissen vergangener Chargen über einen bestimmten Zeitraum zur Verfügung stehen. Dies ermöglicht im Nachgang eine Analyse von Eigenschaften, die sich im Nachhinein als kritisch darstellen. Weiterhin kann so ein qualitativer Vergleich von aktuellen und zurückliegenden Chargen durchgeführt werden. Die Aufbewahrungsdauer für Rückstellproben kann mehrere Jahre betragen.

## Typische Standardarbeitsanweisungen

Standardarbeitsanweisungen werden für unterschiedlichste Betriebsbereiche definiert. Es folgen zwei Beispiele, welche Inhalte und welchen definitorischen Rahmen SOP abdecken können. Weiterhin ist im Anhang eine Vorlage einer SOP beigefügt, die genutzt werden kann, um eigene SOP zu erstellen und zu definieren.

### SOP Änderungskontrolle – Change Control

Im Verlauf des Lebenszyklus eines Produktes können sich durch den wissenschaftlich-technischen Fortschritt, durch Änderungen der rechtlichen Rahmenbedingungen oder durch betriebswirtschaftliche Zwänge in der Praxis geplante Änderungen, z. B. hinsichtlich der Produktzusammensetzung, der Ausgangsstoffe einschließlich der Packmittel sowie der Herstellung inkl. Lagerung oder Prüfung, ergeben.

Änderungen in den oben genannten Bereichen haben oftmals einen Einfluss auf qualitätssichernde Maßnahmen. Im Bereich der Arzneimittel können derartige Änderungen auch Einfluss auf Zulassungs- und Registrierungsunterlagen nehmen oder zum Verlust des „validen Status“ führen.

Ziel dieser SOP ist es daher, dass Änderungen nicht zu einer Minderung der Produktqualität, einem Verstoß gegen geltendes Recht oder zu Behinderungen betrieblicher Abläufe führen. Hinsichtlich der produzierten Produkte müssen darüber hinaus die Validität sichergestellt und alle betreffenden Stellen rechtzeitig über eine Änderung informiert werden. Dies setzt wiederum ein betriebliches Überprüfungs- und Genehmigungsverfahren voraus, um das System im Zustand der garantierten Qualitätsproduktion zu erhalten.

### SOP Umgang mit Abweichungen

Ziel dieser SOP ist es, in Verbindung mit anderen SOP, die den Umgang mit fehlerhaften Produkten, Reklamations- und Retourenbearbeitung oder auch Change Control, sicherzustellen, dass bedeutende wiederkehrende Ergebnisse, die Einfluss auf die Qualität haben oder haben könnten, gemeldet, bearbeitet und dokumentiert werden.

Ein weiteres Ziel dabei ist es, möglichst die Grundursache der Abweichungen sowie andere Faktoren, die zu dieser Abweichung geführt haben, zu ermitteln. Dies hat das Ziel diese zu beseitigen, aber auch ein Wiederauftreten derselben oder einer ähnlichen Abweichung zu vermeiden.

Weiterhin wird empfohlen, dass das Qualitätsmanagement eine Wiedervorlagemappe für Abweichungsmeldungen führt und sicherstellt, dass beschlossene Maßnahmen termingemäß durchgeführt werden.

## Planung von Audits

Audits sollten nicht punktuell, sondern stetig vorbereitet werden. Dies ermöglicht eine zeitnahe Aufdeckung möglicher Schwachstellen und deren zeitnahe Behebung. Es wird empfohlen, jährlich interne Audits durchzuführen. Dabei sollte die Auditplanung in Form eines Auditrahmenplanes stattfinden. [6]

### Auditrahmenplan

Unabhängig vom Rhythmus der internen Audits sollten Organisationen folgendes im Auditrahmenplan festlegen:

- Abteilungen oder Prozesse
- Auditkriterien bzw. Auditthemen (z. B. Verfahren, Normenkapitel)
- Auditart
- Auditbeteiligte (Auditoren, Auditmanager, Sachverständige, Auditierete)
- vorgesehener Monat der Auditierung [6]

Für eine GMP-konforme Produktion von Mikroalgen sind Audits durchzuführen. Diese können in drei verschiedene Auditarten (Tabelle 2) unterteilt werden. Insbesondere Prozess- und Produktaudits sind für eine zertifizierte Mikroalgenproduktion wichtige Auditarten.

Der Inhalt eines Prozessaudits besteht aus vier verschiedenen Teilbereichen (Tabelle 2). Sie betreffen Fertigungs-, Verwaltungs- sowie Dienstleistungsprozesse. Dabei wird nachgewiesen, dass entsprechende Prozesse fähig sind, die gewünschten Ergebnisse zu realisieren. Im Produktaudit werden Mikroalgen nach und während der Produktion auf vorgegebene Eigenschaften untersucht. Ziel ist es, stetig ein Produkt herzustellen, bei dem der Herstellungsprozess so nah wie möglich am Optimum, unter Einbezug eines Echtzeitmonitorings (at-line), geführt wird.

### Tätigkeitsabfolge für Anwender

Dieser Praxisleitfaden kann einen wesentlichen Teil zur Durchführung eines Selbstaudits im Bereich der Mikroalgenproduktion beitragen. Dabei geben anhängige Checklisten detailliert an, in welchem Unternehmensbereichen zertifizierungsrelevante Tätigkeiten durchzuführen sind. Es wird empfohlen GMP-Fachkräfte bzw. GMP-Auditoren für das gesamte Thema von Selbstaudits und Zertifizierungen zu beauftragen. Außerdem ist zu betrachten, dass Checklisten sowie der Inhalt dieses Praxisleitfadens lediglich die Produktion von Mikroalgen in einem Photobioreaktor betrachtet. Tätigkeiten, wie Vorbereitungen der Produktionsanlage oder Weiterverarbeitung nach dem Ausbringen von Mikroalgen aus dem Photobioreaktor, werden nicht betrachtet.

Tabelle 2: Übersicht der Inhalte verschiedener-Auditarten – in Anlehnung an [6]

Auditart	Auditgegenstand	Auditzweck	Spezifikationen	Auditunterlagen
<b>Produkt</b>	Einzelteile Zusammenbauten Zwischenprodukte Dienstleistungen	Feststellen, inwieweit das Produkt die geforderte Beschaffenheit aufweist	Maße Gewicht Oberflächenmerkmale Werkstoffmerkmale Funktionswerte	Zeichnungen Tabellen Produktbeschreibungen
<b>Prozess</b>	Fertigungsprozesse Verwaltungsprozesse Dienstleistungsprozesse	Feststellen, inwieweit der Prozess entsprechend den Vorgaben betrieben wird und inwieweit er das geforderte Ergebnis zuverlässig hervorbringt	Betriebsmittel Einstellwerte am Prozess Hilfsstoffe Arbeitsabläufe Umgebungseinflüsse Prozessfähigkeit	Einstellpläne Fertigungspläne Prüfpläne Arbeitsplatzbeschreibungen Instandhaltungspläne Reinigungspläne Umgebungsspezifikationen Qualifikation des Personals
<b>System</b>	Elemente von Systemen Untersysteme Gesamtsysteme	Feststellen, inwieweit das aktuell vorhandene System dem geplanten Zustand entspricht	Aufbauorganisation Ablauforganisation Überwachung von Betriebsmitteln Überwachung von Prüfmitteln Dokumentation	Organisationsrichtlinien Qualitätsmanagement-Handbuch Umweltmanagement-Handbuch Unfallverhütungsvorschriften Arbeitsschutzvorschriften

## Zusammenfassung

Der Aufbau und Betrieb von Organisationen für die biotechnologische Produktion von Mikroalgen mittels Photobioreaktorsystemen stellen ein spezifisches Feld in der Zertifizierung von Produkten und Prozessen dar. Dabei spielt die Überwachung und Protokollierung des aktuellen Wachstumsstatus der Mikroalgenkultur für eine Produktion nah am Optimum eine wichtige Rolle.

Je nach gewünschtem Absatzmarkt von Mikroalgenprodukten sind verschiedene nationale sowie internationale Regelungen einzuhalten. Die Regelungen nach GMP stellen dabei die höchsten Anforderungen an Produktion und Betrieb. Nur dies ermöglicht eine hohe Sicherheit im Arzneimittelmarkt für alle Marktteilnehmer.

Dem Anhang dieses Praxisleitfadens können Vorlagen für eine Standardarbeitsanweisung und für eine Prozessbeschreibung mittels Prozess-Turtle entnommen werden. Des Weiteren sind detaillierte Checklisten mit allen notwendigen Normen und Verordnungen angefügt, die nach jeweiliger Regelung für die Produktion von Mikroalgen als wichtig erachtet werden.



## Literaturverzeichnis

- [1] Deutsches Institut für Normung e.V., *DIN EN ISO 9001:2015 - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen.*
- [2] EU, *Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit.*
- [3] EudraLex, *Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union EU-Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis (27.05.2015).*  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/bekanntmachungen.html>.
- [4] Deutsches Institut für Normung e.V., *DIN EN ISO 22716:2007 Kosmetik - Gute Herstellungspraxis (GMP) - Leitfaden zur guten Herstellungspraxis.*
- [5] EU, *Verordnung (EG) Nr. 853/2004 des europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über Lebensmittelhygiene.*
- [6] GIETL, Gerhard und Werner LOBINGER. *Leitfaden für Qualitätsauditoren. Planung und Durchführung von Audits nach ISO 9001:2015.* München: Hanser, 2016. Hanser eLibrary.

## Bildnachweise

**Deckblatt:** Bioreaktor an der TU Dresden, Foto: SZ/Sven Ellger

**Seite 2:** Astaxanthin - roter Farbstoff gewonnen aus Mikroalgen, Bild: pixabay

Schematische Darstellung verschiedener Mikroalgen, Bild: Schott – Institut für Naturstofftechnik - Bioverfahrenstechnik

**Seite 3 unten links:** Photobioreaktor mit enthaltenen Mikroalgen während Wachstumsphase, Bild: TU Dresden

**Seite 3 oben rechts:** Einordnung des Messtechnikeinsatzes nach Analyseverzögerung und Eignung zur Prozesssteuerung, Bild: Hochrein T. Prozessmesstechnik in der Kunststoffaufbereitung (S. 26)

Handlungsempfehlung Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>2 Qualitätsmanagement-Grundsätze</b>											
2.15	Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung protokolliert werden.							x		x	x		
2.16	Jede Abweichung von festgelegten Verfahren sollte dokumentiert und begründet werden. Kritische Abweichungen sollten untersucht und die Untersuchungen sowie die daraus resultierenden Schlussfolgerungen dokumentiert werden.							x	x	x	x		
<b>Produktqualitätsüberprüfungen</b>													
2.60	Für Wirkstoffe sollten regelmäßige Produktqualitätsüberprüfungen mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit eines Prozesses zu verifizieren. Derartige Überprüfungen sollten im Regelfall jährlich vorgenommen werden und dokumentiert werden und mindestens die Folgenden Punkte umfassen: - Überprüfung der Ergebnisse aus kritischen Inprozesskontrollen und kritischen Wirkstofftests; - Überprüfung aller Chargen, die die festgelegte(n) Spezifikation(en) nicht erfüllt haben; - Überprüfung aller kritischen Abweichungen oder Nicht-Einhaltungen und damit verbundener Untersuchungen; - Überprüfung aller an den Prozessen oder den Prüfmethode(n) vorgenommenen Änderungen; - Überprüfung der Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms; - Überprüfung aller qualitätsbezogenen Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe; sowie - Eine Überprüfung der Angemessenheit von Korrekturmaßnahmen.					x		x	x	x	x	x	x
2.61	Die Ergebnisse dieser Überprüfung sollten bewertet und eine Einschätzung abgegeben werden, ob Korrekturmaßnahmen oder eine Revalidierung durchgeführt werden sollten. Die Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrekturmaßnahmen sollten zeitnah und auf wirksame Art und Weise durchgeführt werden.						x	x	x	x		x	
<b>3 Personal</b>													
<b>3.1 Qualifikationen des Personals</b>													
3.10	Für die Durchführung und Überwachung der Zwischenprodukt- und Wirkstoffherstellung sollte eine ausreichende Anzahl von Mitarbeitern, die durch angemessene Ausbildung, Schulung und/oder Erfahrung qualifiziert sind, zur Verfügung stehen.	x								x			
3.12	Schulungen sollten regelmäßig von qualifizierten Personen durchgeführt werden und mindestens die Tätigkeiten, die ein Mitarbeiter ausführt, sowie GMP in Bezug auf die Funktionen des Mitarbeiters abdecken. Aufzeichnungen über Schulungen sollten aufbewahrt werden. Schulungsmaßnahmen sollten periodisch bewertet werden.	x								x			
<b>4 Gebäude und Anlagen</b>													
<b>4.2 Betriebsmittel</b>													
4.20	Alle Betriebsmittel, die Einfluss auf die Produktqualität haben könnten (z.B. Dampf, Gase, Druckluft sowie Heizung, Belüftung und Klimatisierung), sollten qualifiziert und ausreichend überwacht und Maßnahmen bei einer Grenzwertüberschreitung getroffen werden. Für diese Betriebssysteme sollten Zeichnungen verfügbar sein.		x	x	x		x		x	x	x		

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>5</b>	<b>Prozessausrüstung</b>												
<b>5.3</b>	<b>Kalibrierung</b>												
5.30	Kontroll-, Wäge-, Mess-, Überwachungs- und Testgeräte, die für die Gewährleistung der Qualität von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen kritisch sind, sollten gemäß schriftlich festgehaltenen Verfahren und einem festgelegten Zeitplan kalibriert werden.		x	x			x	x	x	x	x		
5.31	Die Ausrüstungskalibrierung sollte unter Verwendung von Standards vorgenommen werden, die auf zertifizierte Standards zurückzuführen sind, falls solche existieren.						x	x					
5.32	Aufzeichnungen dieser Kalibrierungen sollten aufbewahrt werden.						x	x		x	x		
5.33	Der aktuelle Kalibrierstatus kritischer Ausrüstung sollte bekannt und verifizierbar sein.						x	x		x	x		
5.35	Bei kritischen Instrumenten sollten Abweichungen von genehmigten Kalibrierstandards untersucht werden, um festzustellen, ob diese die Qualität des Zwischenprodukts/der Zwischenprodukte oder des Wirkstoffs/der Wirkstoffe, die unter Verwendung dieser Ausrüstung seit der letzten erfolgreichen Kalibrierung hergestellt wurden, beeinflusst haben könnten.						x	x	x	x	x		
<b>5.4</b>	<b>Computergestützte Systeme</b>												
5.48	Wenn ein Systemzusammenbruch oder -versagen zu einem dauerhaften Verlust von Aufzeichnungen führen würde, sollte ein Backup-System installiert werden. Für alle computergestützten Systeme sollte eine Form des Datenschutzes eingerichtet werden.							x		x			
<b>6</b>	<b>Dokumentation und Protokolle</b>												
<b>6.1</b>	<b>Dokumentationssystem und Spezifikationen</b>												
6.10	Alle mit der Herstellung von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen verbundenen Dokumente sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren erstellt, überprüft, genehmigt und verteilt werden. Diese Dokumente können in Papierform oder elektronisch erstellt werden.	x						x		x	x		
6.11	Das Ausstellen, Überarbeiten, Ersetzen und Einziehen sämtlicher Dokumente sollte kontrolliert und zu jedem Dokument eine Überarbeitungshistorie geführt werden.									x			
6.12	Für die Aufbewahrung aller erforderlichen Dokumente (z.B. Berichte zur Entwicklungshistorie, Scale-up (Maßstabserweiterung), technischem Transfer, Prozessvalidierung, Schulungen, Produktion, Kontrollen und Vertrieb) sollte ein Verfahren erstellt werden. Die Aufbewahrungszeiträume für diese Dokumente sollten festgelegt werden.							x		x	x		
6.13	Alle Produktions-, Kontroll- und Vertriebsberichte sollten mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum einer Charge hinaus aufbewahrt werden. Bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdatum sollten die Aufzeichnungen nach dem vollständigen Vertrieb einer Charge mindestens drei Jahre lang aufbewahrt werden.									x	x		
6.15	Während ihres Aufbewahrungszeitraums sollten Originale oder Kopien von Aufzeichnungen an dem Ort unverzüglich zu Verfügung stehen, an dem die in diesen Dokumenten beschriebenen Aktivitäten durchgeführt wurden. Aufzeichnungen, die ohne größere Zeitverzögerung von einem anderen Standort elektronisch oder anderweitig beschafft werden können, sind zulässig.									x			

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits -anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		6.16	Spezifikationen, Anweisungen, Verfahren und Aufzeichnungen können entweder im Original oder als echte Kopien, wie z.B. Fotokopien, Mikrofilm, Mikrofiche oder andere genaue Wiedergaben der Originalaufzeichnungen aufbewahrt werden. Werden Verkleinerungstechniken wie Mikroverfilmung oder elektronische Aufzeichnungen verwendet, sollten geeignete Einrichtungen zum Abrufen der Daten und eine Möglichkeit zur Erstellung einer Printversion kurzfristig zugänglich sein.									x	x
<b>6.2</b>	<b>Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch</b>												
6.21	Wenn die Ausrüstung nur für die Mono-Produktion eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs verwendet wird, sind individuelle Ausrüstungsaufzeichnungen nicht nötig, sofern die Chargen des Zwischenprodukts oder des Wirkstoffs lückenlos aufeinander folgen. In Fällen, in denen Mono-Anlagen eingesetzt werden, können die Aufzeichnungen zu Reinigung, Wartung und Verwendung Teil des Chargenprotokolls sein oder getrennt gepflegt werden.									x	x		
<b>6.3</b>	<b>Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe</b>												
<b>6.5</b>	<b>Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)</b>												
6.50	Für jedes Zwischenprodukt und jeden Wirkstoff sollten Chargenprotokolle erstellt werden, die die vollständige Information zur Produktion und Kontrolle jeder Charge beinhalten. Die Chargenprotokolle sollten vor ihrer Ausgabe überprüft werden, um zu gewährleisten, dass es sich um die korrekte Version und eine lesbare, akkurate Reproduktion der entsprechenden MusterHerstellungsvorschrift handelt. Wird das Chargenprotokoll anhand eines separaten Teils des Muster-Dokuments erstellt, sollte dieses Dokument einen Verweis auf die verwendete aktuelle Muster-Herstellungsvorschrift aufweisen.					x					x	x	
6.51	Diese Protokolle sollten bei ihrer Ausgabe mit einer unverwechselbaren Chargen- oder Identifikationsnummer versehen, datiert und unterschrieben sein. Bei kontinuierlicher Produktion kann bis zur Zuteilung einer endgültigen Nummer der Produktcode zusammen mit dem Datum und der Zeit als unverwechselbare Kennzeichnung gelten.									x	x		



Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		6.52	Die Dokumentation der Fertigstellung jedes wichtigen Schritts in den Chargenprotokollen (Chargenherstellungs- und -prüfprotokollen) sollte folgendes einschließen: - Datum und gegebenenfalls Zeiten - Angabe der verwendeten größeren Ausrüstung (z.B. Reaktoren, Trockner, Mühlen, etc.) - spezifische Identifikation jeder Charge, einschließlich Gewichte, Maße und - Chargennummern der in der Produktion eingesetzten Rohmaterialien, Zwischenprodukte und möglicherweise aufgearbeiteten Materialien - tatsächliche Messergebnisse für kritische Prozessparameter - jede erfolgte Probenahme - Unterschriften der Personen, die die kritischen Betriebsschritte jeweils durchgeführt und direkt überwacht oder überprüft haben - Inprozess- und Labortestergebnisse - Ist-Ausbeute in geeigneten Phasen oder zu geeigneten Zeiten - Beschreibung der Verpackung und des Etiketts des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs ein repräsentatives Etikett des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts, wenn dieser/dieses in den Handel gebracht wird - festgestellte Abweichungen, ihre Bewertung, Untersuchung (falls zutreffend) oder – bei separater Lagerung - einen Verweis auf eine derartige Untersuchung; sowie - Ergebnisse der Freigabeprüfung.					x				x	x
<b>6.6</b>	<b>Prüfprotokolle</b>												
6.61	weiterhin sollten vorstehende Anmerkungen zu folgenden Punkten geführt werden: - jegliche Modifikationen an einer festgelegten Prüfmethode - periodische Kalibrierungen der Laborinstrumente, Apparate, Mess- und Aufzeichnungsgeräte - alle an Wirkstoffen vorgenommenen Stabilitätstests - Untersuchungen zu Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS)									x	x		
<b>7</b>	<b>Materialmanagement</b>												
<b>8</b>	<b>Produktion und Inprozesskontrollen</b>												
<b>8.1</b>	<b>Produktionsaktivitäten</b>												
8.14	Auf bestimmten Stufen des Produktionsprozesses sollte die Ist-Ausbeute mit der erwarteten Ausbeute verglichen werden. Die erwartete Ausbeute einschließlich angemessener Abweichungen sollte auf der Grundlage früherer Labor-, Entwicklungs- oder Herstellungsdaten festgelegt werden. Abweichungen bei der Ausbeute, die mit kritischen Prozessschritten in Verbindung stehen, sollten untersucht werden, um ihre Auswirkung oder potentielle Auswirkung auf die Qualität der betroffenen Chargen zu bestimmen.					x			x		x		
8.15	Alle Abweichungen sollten dokumentiert und erklärt werden. Jede kritische Abweichung sollte untersucht werden.					x		x	x		x		

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>8.3</b>	<b>Inprozessprobenahme und –kontrollen</b>										
8.30	Zur Überwachung des Prozessfortschritts und zur Kontrolle des Ablaufs von Prozessschritten, die Schwankungen in den Qualitätseigenschaften von Zwischenprodukten und Wirkstoffen verursachen, sollten schriftliche Verfahren festgelegt werden. Inprozesskontrollen und die zugehörigen Akzeptanzkriterien sollten auf Basis der Information, die während der Entwicklungsphase gesammelt wurde oder auf Grund historischer Daten, festgelegt werden.					x		x		x	x		
8.32	Kritische Inprozesskontrollen (und kritische Prozessüberwachung) einschließlich der Kontrollpunkte und -methoden sollten schriftlich festgehalten und von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigt werden.					x		x		x	x		
8.34	Schriftliche Verfahren sollten die Probenahmemethoden für Inprozess- Materialien, Zwischenprodukte und Wirkstoffe beschreiben. Probenahmepläne und –verfahren sollten auf wissenschaftlich fundierten Probenahmepraktiken beruhen.					x		x		x	x		
<b>9</b>	<b>Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten</b>												
<b>10</b>	<b>Lagerung und Vertrieb</b>												
<b>11</b>	<b>Laborkontrollen</b>												
<b>11.1</b>	<b>Allgemeine Kontrollen</b>												
11.13	Für Wirkstoffe sollten gemäß akzeptierter Standards und im Einklang mit dem Herstellungsprozess geeignete Spezifikationen festgelegt werden. Die Spezifikationen sollten eine Kontrolle der Verunreinigungen (z.B. organische Verunreinigungen, anorganische Verunreinigungen und Restlösemittel) enthalten. Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für mikrobiologische Reinheit hat, sollten geeignete Aktionsgrenzen für die Gesamtkeimzahl und unzulässige Organismen festgelegt und eingehalten werden. Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für Endotoxine hat, sollten geeignete Aktionsgrenzen festgelegt und eingehalten werden.							x		x	x	x	
11.14	Laborkontrollen sollten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung dokumentiert werden. Jedes Abweichen von den oben beschriebenen Verfahren sollte dokumentiert und erklärt werden.									x		x	
11.15	Alle Ereignisse außerhalb der Spezifikation (OOS) sollten gemäß einem vorgeschriebenen Verfahren untersucht und dokumentiert werden. Dieses Verfahren sollte eine Datenanalyse, eine Bewertung, ob ein wichtiges Problem besteht, eine Aufgabenverteilung für die Korrekturmaßnahmen und Schlussfolgerungen verlangen. Erneutes Probenziehen und/oder Wiederholungsprüfungen nach Erhalt von OOS-Ergebnissen sollten gemäß einem dokumentierten Verfahren durchgeführt werden.							x		x		x	
<b>11.2</b>	<b>Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen</b>												
11.20	An jeder Charge eines Zwischenprodukts und Wirkstoffs sollten geeignete Labortests durchgeführt werden, um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen.									x		x	
<b>11.4</b>	<b>Analysenzertifikate</b>												
11.40	Für jede Zwischenprodukt- oder Wirkstoffcharge sollte auf Anfrage ein authentisches Analysenzertifikat ausgestellt werden.									x	x	x	

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits -anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>11.5 Stabilitätsprüfung von Wirkstoffen</b>											
11.50	Für die Überwachung der Stabilitätseigenschaften von Wirkstoffen sollte ein dokumentiertes, kontinuierliches Testprogramm entwickelt werden, dessen Ergebnisse für die Bestätigung geeigneter Lagerbedingungen und Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten verwendet werden sollten.							x		x		x	
11.55	Bei Wirkstoffen mit kurzer Haltbarkeitsdauer sollten häufigere Tests durchgeführt werden. Zum Beispiel sollten bei biotechnologischen/biologischen und anderen Wirkstoffen mit einer Haltbarkeitsdauer von einem Jahr oder darunter in den ersten drei Monaten monatlich und danach alle drei Monate Stabilitätsproben gezogen und getestet werden. Existieren Daten, die bestätigen, dass die Stabilität des Wirkstoffs nicht gefährdet ist, kann ein Verzicht auf bestimmte Testintervalle (z.B. 9-Monatstests) in Betracht gezogen werden.							x		x		x	x
<b>11.7 Rückhalte-/ Rückstellmuster</b>													
11.70	Von jeder Wirkstoffcharge sollten ordnungsgemäß gekennzeichnete Rückstellmuster ein Jahr über das vom Hersteller zugewiesene Verfallsdatum der Charge oder drei Jahre über den Vertrieb der Charge hinaus aufbewahrt werden, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdaten sollten ähnliche Rückstellmuster bis drei Jahre nach dem vollständigen Vertrieb der Charge durch den Hersteller aufbewahrt werden.									x			x
11.71	Das Rückstellmuster sollte im gleichen Verpackungssystem, in dem der Wirkstoff gelagert wird oder in einem gleichwertigen oder besser schützenden als dem vermarkteten Verpackungssystem gelagert werden. Es sollten ausreichende Mengen zurückgestellt werden, um mindestens zwei Vollanalysen gemäß Arzneibuch oder, wenn keine Arzneibuchmonographie existiert, zwei Vollanalysen nach der Spezifikation durchführen zu können.									x			x
<b>12 Validierung</b>													
<b>12.1 Validierungspolitik</b>													
12.11	Kritische Parameter/Eigenschaften sollten im Regelfall während der Entwicklungsphase oder auf der Grundlage historischer Daten festgestellt und die für einen reproduzierbaren Betrieb benötigten Bereiche definiert werden. Dies sollte folgende Punkte einschließen: - eine Definition des Wirkstoffs hinsichtlich seiner kritischen Produkteigenschaften; - eine Identifikation der Prozessparameter, die die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs beeinflussen könnten; - eine Bestimmung der Bandbreite für jeden kritischen Prozessparameter, der erwartungsgemäß bei routinemäßiger Herstellung und Prozesskontrolle verwendet wird.			x	x								
12.12	Die Validierung sollte auf die Vorgänge ausgedehnt werden, die als kritisch für die Qualität und die Reinheit des Wirkstoffs eingestuft wurden.			x	x								

Handlungsempfehlung		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>12.2</b>	<b>Validierungsdokumentation</b>												
12.20	Es sollte ein schriftlicher Validierungsplan entwickelt werden, aus dem hervorgeht, wie die Validierung eines bestimmten Prozesses durchzuführen ist. Der Plan sollte von der (den) Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sowie anderen beauftragten Einheiten überprüft und genehmigt werden.			x	x					x			
12.21	Der Validierungsplan sollte sowohl kritische Prozessschritte und Akzeptanzkriterien als auch die Art der durchzuführenden Validierung (z.B. retrospektiv, prospektiv, begleitend) und die Zahl der Prozessläufe spezifizieren.			x	x					x			
12.22	Es sollte ein Validierungsbericht mit Querverweisen auf den Validierungsplan erstellt werden, der die Ergebnisse der Validierung zusammenfasst, Abweichungen kommentiert und die erforderlichen Schlussfolgerungen zieht, einschließlich Änderungsvorschlägen zum Beheben von Mängeln.			x	x					x			
<b>12.3</b>	<b>Qualifizierung</b>												
12.30	Bevor mit Prozessvalidierungsaktivitäten begonnen wird, sollte eine ordnungsgemäße Qualifizierung der kritischen Ausrüstung und der Hilfseinrichtungen abgeschlossen sein. Bei einer Qualifizierung werden im Regelfall die folgenden Schritte einzeln oder gemeinsam durchlaufen: - Designqualifizierung (DQ): dokumentierte Verifizierung, dass das für Anlagen, Ausrüstung oder Systeme vorgeschlagene Design für den vorgesehenen Zweck geeignet ist. - Installationsqualifizierung (IQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design, den Empfehlungen des Herstellers und/oder den Nutzeranforderungen übereinstimmen. - Funktionsqualifizierung (OQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, im Rahmen der vorgesehenen Operationsbereiche nach Plan funktionieren. Verfahrensqualifizierung (PQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung und die Hilfseinrichtungen, so wie sie miteinander verbunden sind, effektiv und reproduzierbar auf der Grundlage von genehmigten Prozessmethoden und -spezifikationen funktionieren.		x							x			
<b>12.4</b>	<b>Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung</b>												
12.40	Prozessvalidierung (PV) ist der dokumentierte Nachweis, dass der Prozess, wenn er innerhalb etablierter Parameter abläuft, effektiv und reproduzierbar ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff hervorbringen kann, das/der die im voraus festgelegten Spezifikationen und Qualitätseigenschaften erfüllt.				x								
12.41	Es gibt drei Ansätze für die Validierung. Die prospektive Validierung ist der bevorzugte Weg, aber es gibt Ausnahmefälle, in denen die anderen beiden Ansätze gewählt werden können. Die Ansätze und ihre Anwendbarkeit sind unten aufgeführt.				x								
12.42	Eine prospektive Validierung sollte im Regelfall für alle Wirkstoffprozesse, wie in Abschnitt 12.12 bestimmt, durchgeführt werden. Die an einem Wirkstoffprozess durchgeführte Validierung sollte abgeschlossen sein, bevor das aus diesem Wirkstoff hergestellte Fertigarzneimittel in den Handel gelangt.				x								



Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>12.5</b>	<b>Prozessvalidierungsprogramm</b>												
12.51	Die kritischen Prozessparameter sollten während der Prozessvalidierungsstudien kontrolliert und überwacht werden. Prozessparameter ohne Beziehung zur Qualität, wie z.B. Variablen, die kontrolliert werden, um den Energieverbrauch und den Einsatz der Ausrüstung zu minimieren, brauchen bei der Prozessvalidierung nicht berücksichtigt zu werden.				x								
<b>12.6</b>	<b>Periodische Überprüfung validierter Systeme</b>												
12.60	Systeme und Prozesse sollten regelmäßig bewertet werden, um zu verifizieren, dass sie weiterhin in validem Zustand operieren. Sind am System oder Prozess keine größeren Veränderungen vorgenommen worden, und eine Qualitätsüberprüfung bestätigt, dass das System oder der Prozess beständig ein innerhalb seiner Spezifikationen liegendes Material hervorbringt, besteht normalerweise keine Notwendigkeit zur Revalidierung.						x	x	x	x			
<b>12.7</b>	<b>Reinigungsvalidierung</b>												
12.71	Reinigungsverfahren sollten im Regelfall validiert werden. Allgemein sollte die Reinigungsvalidierung sich auf Situationen oder Prozessschritte richten, bei denen Kontamination oder Materialübertragung das größte Risiko für die Wirkstoffqualität darstellen. In den frühen Phasen der Produktion mag es zum Beispiel unnötig sein, Reinigungsverfahren für die Ausrüstung zu validieren, wenn Rückstände durch die nachfolgenden Reinigungsschritte beseitigt werden.			x	x					x			
12.72	Der Reinigungsvalidierungsplan sollte die zu reinigende Ausrüstung, Verfahren, Materialien, zulässige Reinigungsgrade, die zu überwachenden und zu kontrollierenden Parameter und die Analysemethoden beschreiben. Der Plan sollte weiterhin angeben, welche Art von Proben auf welche Weise zu entnehmen und wie sie zu etikettieren sind.			x	x			x		x			
12.74	Es sollten validierte Analysemethoden, die empfindlich genug sind, Rückstände oder Kontaminanten nachzuweisen, verwendet werden. Die Nachweisgrenze für jede Analysemethode sollte ausreichend empfindlich sein, um das festgelegte zulässige Rückstands- oder Kontaminationsniveau zu ermitteln. Der mit der Methode erreichbare Wiederfindungsgrad sollte festgelegt werden. Rückstandsgrenzen sollten praktikabel, erreichbar und verifizierbar sein und den schädlichsten Rückstand als Grundlage haben. Grenzwerte können auf der Grundlage der geringsten bekannten pharmakologischen, toxikologischen oder physiologischen Aktivität des Wirkstoffs oder seines schädlichsten Bestandteils festgelegt werden.			x	x					x			
12.76	Reinigungsverfahren sollten nach der Validierung in geeigneten Zeitabständen überwacht werden, um sicherzustellen, dass sie auch während der Routineproduktion wirksam sind. Die Reinheit der Ausrüstung kann durch analytische Tests und, wenn möglich, visuelle Überprüfung überwacht werden. Mittels Sichtprüfung kann es möglich sein, eine grobe Kontamination in einem kleinen Bereich, die durch Probenziehen und/oder Analyse sonst unentdeckt bleiben würde, zu entdecken.			x	x		x			x			

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>12.8</b>	<b>Validierung von Prüfverfahren</b>										
12.80	Analysenmethoden sollten validiert sein, es sei denn die verwendete Methode ist Teil der relevanten Pharmakopöe oder eines anderen anerkannten Standard-Referenzwerks. Die Eignung aller verwendeten Testmethoden sollte dennoch unter den tatsächlichen Einsatzbedingungen verifiziert und dokumentiert werden.				x			x		x			
12.81	Bei der Methodenvvalidierung sollten Merkmale einbezogen werden, die in den ICH-Leitlinien analytischer Validierung von Prüfmethoden beschrieben sind. Das Ausmaß der analytischen Validierung sollte den Zweck der Analyse und das Stadium des Wirkstoffherstellungsprozesses widerspiegeln.				x								
12.82	Bevor mit der Validierung von Analysenmethoden begonnen wird, sollte die ordnungsgemäße Qualifizierung der Prüfausrüstung betrachtet werden.		x		x								
12.83	Über jede Änderung einer validierten Analysenmethode sollten vollständige Aufzeichnungen aufbewahrt werden. Diese Aufzeichnungen sollten den Grund für die Änderung und geeignete Daten beinhalten, die belegen, dass mit der geänderten Methode ebenso genaue und verlässliche Ergebnisse erhalten werden wie mit der herkömmlichen Methode.				x		x			x			
<b>13</b>	<b>Änderungskontrolle (Change Control)</b>												
13.10	Es sollte ein formales Änderungskontrollsystem zur Bewertung aller Änderungen, die Einfluss auf die Produktion und die Kontrolle eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs haben könnten, geschaffen werden.				x			x	x				
<b>14</b>	<b>Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien</b>												
<b>15</b>	<b>Beanstandungen und Rückrufe</b>												
<b>16</b>	<b>Lohnhersteller (einschließlich Labore)</b>												
<b>17</b>	<b>Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer</b>												
<b>18</b>	<b>Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden</b>												
<b>19</b>	<b>Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Studien</b>												

Handlungsempfehlung Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>Grundsätze</b>											
1	<b>Risikomanagement</b>												
	Ein Risikomanagement sollte über den gesamten Lebenszyklus des computergestützten Systems unter Berücksichtigung von Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität betrieben werden. Als Teil eines Risikomanagementsystems sollten Entscheidungen über den Umfang der Validierung und die Sicherstellung der Datenintegrität auf einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung des computergestützten Systems basieren.		x	x	x					x			
2	<b>Personal</b>												
	Es sollte eine enge Zusammenarbeit zwischen maßgeblichen Personen, wie z.B. Prozesseignern, Systemeignern und Sachkundigen Personen sowie der IT stattfinden. Alle Personen sollten über eine geeignete Ausbildung und Zugriffsrechte sowie festgelegte Verantwortlichkeiten zur Wahrnehmung der ihnen übertragenen Aufgaben verfügen.	x											
3	<b>Lieferanten und Dienstleister</b>												
<b>Projektphase</b>													
4	<b>Validierung</b>												
4.1	Die Validierungsdokumentation und -berichte sollten die maßgeblichen Phasen des Lebenszyklus abbilden. Hersteller sollten in der Lage sein, ihre Standards, Pläne, Akzeptanzkriterien, Vorgehensweisen und Aufzeichnungen basierend auf ihrer Risikobewertung zu begründen.		x	x	x					x			
4.3	Eine aktuelle Liste aller maßgeblichen Systeme und ihrer GMP-Funktionen (Inventar) sollte zur Verfügung stehen. Für kritische Systeme sollte eine aktuelle Systembeschreibung vorliegen, welche die technische und logische Anordnung, den Datenfluss sowie Schnittstellen zu anderen Systemen oder Prozessen, sämtliche Hard- und Softwarevoraussetzungen und die Sicherheitsmaßnahmen detailliert wiedergibt.		x	x						x			
4.4	Funktionen des computergestützten Systems beschreiben und auf einer dokumentierten Risikobewertung sowie einer Betrachtung der möglichen Auswirkungen auf das GMP System basieren. Die Benutzeranforderungen sollten über den Lebenszyklus des Systems verfolgbar sein.		x					x		x			
4.6	Für die Validierung maßgeschneiderter Systeme oder für den Kunden spezifisch angepasster computergestützter Systeme sollte ein Verfahren vorliegen, das die formelle Bewertung und Berichterstellung zu Qualitäts- und Leistungsmerkmalen während aller Abschnitte des Lebenszyklus des Systems gewährleistet.		x					x					

Handlungsempfehlung													
		Vorschrift	Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen
4.7	Die Eignung von Testmethoden und Testszenarien sollte nachgewiesen werden. Insbesondere Grenzwerte für System- / Prozessparameter, Datengrenzen und die Fehlerbehandlung sollten betrachtet werden. Für automatisierte Testwerkzeuge und Testumgebungen sollte eine dokumentierte Bewertung ihrer Eignung vorliegen.		x	x	x						x		
4.8	Werden Daten in ein anderes Datenformat oder System überführt, sollte im Rahmen der Validierung geprüft werden, dass der Wert und die Bedeutung der Daten im Rahmen dieses Migrationsprozesses nicht verändert werden.			x	x					x	x		
<b>Betriebsphase</b>													
<b>5</b>	<b>Daten</b>												
	Um Risiken zu minimieren sollten computergestützte Systeme, die Daten elektronisch mit anderen Systemen austauschen, geeignete Kontrollmechanismen für die korrekte und sichere Eingabe und Verarbeitung der Daten enthalten.		x									x	
<b>6</b>	<b>Prüfung und Richtigkeit</b>												
<b>7</b>	<b>Datenspeicherung</b>												
7.1	Daten sollten durch physikalische und elektronische Maßnahmen vor Beschädigung geschützt werden. Die Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Richtigkeit gespeicherter Daten sollten geprüft werden. Der Zugriff auf Daten sollte während des gesamten Aufbewahrungszeitraums gewährleistet sein.		x							x	x		
7.2	Es sollten regelmäßige Sicherungskopien aller maßgeblichen Daten erstellt werden. Die Integrität und Richtigkeit der gesicherten Daten sowie die Möglichkeit der Datenwiederherstellung sollten während der Validierung geprüft und regelmäßig überwacht werden.		x							x	x		
<b>8</b>	<b>Ausdrucke</b>												
8.1	Es sollte möglich sein, klar verständliche Kopien von elektronisch gespeicherten Daten zu erhalten.									x	x		
<b>9</b>	<b>Audit Trails</b>												
	Basierend auf einer Risikobewertung sollte erwogen werden, die Aufzeichnung aller GMP-relevanten Änderungen und Löschungen in das System zu integrieren (ein systemgenerierter „Audit Trail“). Bei der Änderung oder Löschung GMP-relevanter Daten sollte der Grund dokumentiert werden. Audit Trails müssen verfügbar sein, in eine allgemein lesbare Form überführt werden können und regelmäßig überprüft werden.									x	x		
<b>10</b>	<b>Änderungs- und Konfigurationsmanagement</b>												
<b>11</b>	<b>Periodische Evaluierung</b>												
	Computergestützte Systeme sollten periodisch evaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie sich noch im validen Zustand befinden und die GMP-Anforderungen erfüllen. Solche Evaluierungen sollten, sofern sachgerecht, den derzeitigen Funktionsumfang, Abweichungsaufzeichnungen, Vorfälle, Probleme, Aktualisierungen, Leistung, Zuverlässigkeit, Sicherheit und Berichte zum Validierungsstatus umfassen.			x	x				x	x	x		



Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschmittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>12</b>	<b>Sicherheit</b>										
12.1	Es sollten physikalische und / oder logische Maßnahmen implementiert sein, um den Zugang zu computergestützten Systemen auf autorisierte Personen zu beschränken. Geeignete Maßnahmen zur Vermeidung unerlaubten Systemzugangs können die Verwendung von Schlüsseln, Kennkarten, persönlichen Codes mit Kennworten, biometrische Verfahren sowie den eingeschränkten Zugang zu Computern mit zugehöriger Ausrüstung und Datenspeicherungsbereichen einschließen.		x	x									
12.4	Systeme zur Verwaltung von Daten und Dokumenten sollten die Identität des Anwenders, der Daten eingibt, ändert, bestätigt oder löscht, mit Datum und Uhrzeit aufzeichnen.		x	x						x			
<b>13</b>	<b>Vorfalldmanagement</b>												
	Alle Vorfälle, nicht nur Systemausfälle und Datenfehler, sollten berichtet und bewertet werden. Die Ursache eines kritischen Vorfalles sollte ermittelt werden und die Basis für Korrektur und Vorbeugemaßnahmen sein.		x	x	x				x		x		
<b>14</b>	<b>Elektronische Unterschrift</b>												
<b>15</b>	<b>Chargenfreigabe</b>												
	Wird ein computergestütztes System zur Aufzeichnung der Chargenzertifizierung und - freigabe eingesetzt, sollte durch das System sichergestellt werden, dass nur Sachkundige Personen die Chargenfreigabe zertifizieren können. Das System sollte diese Personen eindeutig identifizieren und die Identität der zertifizierenden oder freigebenden Person dokumentieren. Eine elektronische Chargenzertifizierung oder -freigabe sollte mittels elektronischer Unterschrift erfolgen.	x	x	x						x	x		
<b>16</b>	<b>Kontinuität des Geschäftsbetriebes</b>												
	Wenn computergestützte Systeme kritische Prozesse unterstützen, sollten Vorkehrungen getroffen sein, um die fortlaufende Unterstützung dieser Prozesse im Falle eines Systemausfalls sicherzustellen (z.B. durch ein manuelles oder ein alternatives System). Der erforderliche Zeitaufwand zur Inbetriebnahme dieser alternativen Verfahren sollte jeweils für ein bestimmtes System und die unterstützten Prozesse risikoabhängig festgelegt werden. Diese Verfahren sollten angemessen dokumentiert und getestet werden.		x	x							x		
<b>17</b>	<b>Archivierung</b>												
	Daten können archiviert werden. Diese Daten sollten auf Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Integrität geprüft werden. Sind maßgebliche Änderungen am System erforderlich (z.B. Computer und zugehörige Ausrüstung oder Programme), sollte sichergestellt und getestet werden, ob die Daten weiterhin abrufbar sind.									x	x		

Handlungsempfehlung Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>1</b>	<b>Organisation und Planung der Qualifizierung und Validierung</b>												
1.1	Sämtliche Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollten geplant werden und den Lebenszyklus der Einrichtungen, Ausrüstung, Betriebsmittel, Prozesse und des Produkts berücksichtigen.		x	x	x								
1.2	Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollten nur durch ausreichend geschulte Mitarbeiter unter Einhaltung genehmigter Verfahren erfolgen.	x	x	x	x								
1.4	Die Schlüsselemente des Qualifizierungs- und Validierungsprogramms der Betriebsstätte sollten im Rahmen eines Validierungsmasterplans (VMP) oder eines gleichwertigen Dokuments klar definiert sein.	x	x	x	x					x			
1.5	Qualifizierungs-/Validierungssystem definieren und mindestens Informationen zu verweisen: i. Qualifizierungs- und Validierungspolitik; ii. organisatorische Struktur der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten einschließlich Aufgaben und Verantwortlichkeiten; iii. zusammenfassende Darstellung der Einrichtungen, Ausrüstung, Systeme und Prozesse in der Betriebsstätte sowie ihr Qualifizierungs- und Validierungsstatus; iv. Änderungskontrolle und Abweichungsmanagement für Qualifizierung und Validierung; v. Leitlinien zur Entwicklung von Akzeptanzkriterien; vi. Verweise auf bestehende Dokumente; vii. die Qualifizierungs- und Validierungsstrategie einschließlich gegebenenfalls einer Requalifizierung.		x	x	x					x			
1.7	Für Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollte ein Qualitätsrisikomanagementansatz gewählt werden. Angesichts zunehmenden Wissens und eines besseren Verständnisses durch Änderungen während der Projektphase oder der kommerziellen Produktion, sollten die Risikobewertungen bei Bedarf wiederholt werden. Es sollte klar dokumentiert werden, in welcher Weise Risikobewertungen zur Unterstützung der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten herangezogen werden.		x	x	x					x			
1.8	Angemessene Kontrollen sollten Bestandteil der Qualifizierungs- und Validierungsarbeit sein, um die Integrität aller erhaltenen Daten zu gewährleisten.		x	x	x					x			
<b>2</b>	<b>Dokumentation, einschließlich VMP (Validierungsmasterplans)</b>												
2.1	Eine gute Dokumentationspraxis ist für die Unterstützung des Wissensmanagements während des gesamten Lebenszyklus des Produkts wichtig.		x	x	x								
2.2	Alle während der Qualifizierung und Validierung erstellten Dokumente sollten durch hierfür qualifizierte Mitarbeiter gemäß den Bestimmungen im pharmazeutischen Qualitätssystem genehmigt und autorisiert werden.		x	x	x								
2.4	Es sollten Validierungsanweisungen erstellt werden, in denen die kritischen Systeme, Attribute und Parameter sowie die damit einhergehenden Akzeptanzkriterien definiert sind.			x	x					x			
2.7	Alle wesentlichen Änderungen an den genehmigten Anweisungen, z. B. von Akzeptanzkriterien, Betriebsparametern etc., die während der Ausführung erfolgen, sollten als Abweichung dokumentiert und wissenschaftlich begründet werden.		x	x	x					x			

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarbeiter- schulung	Anlagen- qualifizierung	Anlagen- validierung	Prozess- validierung	Inprozess- kontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits- anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Labor- kontrollen	Rück- stellproben
		2.8	Ergebnisse, die zuvor festgelegte Akzeptanzkriterien nicht erfüllen, sollten als Abweichung protokolliert und gemäß den örtlichen Verfahren umfassend untersucht werden. Alle Auswirkungen auf die Validierung sind im Bericht zu diskutieren.			x	x				x	x	
2.9	Prüfung und Schlussfolgerungen der Validierung sollten Gegenstand eines Berichts sein und die erhaltenen Ergebnisse sollten mit den Akzeptanzkriterien abgeglichen werden. Jegliche nachfolgende Änderung der Akzeptanzkriterien sollte wissenschaftlich begründet werden und eine abschließende Beurteilung im Hinblick auf das Validierungsergebnis erstellt werden.			x	x				x	x			
2.10	Eine formale Freigabe für den nächsten Schritt des Qualifizierungs- und Validierungsprozesses sollte von entsprechend verantwortlichen Mitarbeitern entweder als Teil der Genehmigung des Validierungsberichts oder als separates Übersichtsdocument erfolgen. Eine Genehmigung unter Vorbehalt, die nächste Qualifizierungsstufe einzuleiten, kann erfolgen, wenn bestimmte Akzeptanzkriterien oder Abweichungen nicht vollständig angesprochen wurden, aber eine dokumentierte Bewertung dahingehend vorliegt, dass keine wesentliche Auswirkung auf den nächsten Arbeitsschritt zu erwarten ist.			x	x					x			
<b>3</b>	<b>Qualifizierungsschritte für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme</b>												
3.1	Qualifizierungsaktivitäten sollten alle Schritte von der anfänglichen Entwicklung der Benutzeranforderung (URS) bis zum Ende der Nutzung von Ausrüstung, Einrichtung, Betriebsmitteln oder Systemen umfassen. Die wichtigsten Schritte sowie einige vorgeschlagene Kriterien (auch wenn diese von den jeweiligen Projektbedingungen abhängen und abweichen können), welche Bestandteil jedes Schritts sein könnten, werden nachfolgend genannt:		x										
<b>Benutzeranforderung (URS)</b>													
3.2	Die Spezifikation für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme sollte in Form einer URS und/oder einer Funktionsspezifikation erfolgen. Die wesentlichen Qualitätselemente müssen zu diesem Zeitpunkt integriert und eventuelle GMP-Risiken auf ein akzeptables Niveau reduziert werden. Die URS sollte während des gesamten Validierungslebenszyklus als Bezugspunkt dienen.		x										
<b>Designqualifizierung (DQ)</b>													
3.3	Der nächste Schritt der Qualifizierung von Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmitteln oder Systemen ist die DQ. In ihrem Rahmen wird die Übereinstimmung des Designs mit den GMP-Anforderungen nachgewiesen und dokumentiert. Die Anforderungen der URS sollten während der Designqualifizierung überprüft werden.		x										
<b>Designqualifizierung (DQ)</b>													
<b>Werksabnahme (FAT)/Abnahme der installierten Anlage (SAT)</b>													
3.5	Die Ausrüstung kann insbesondere dann beim Lieferanten vor der Lieferung evaluiert werden, wenn diese neue oder komplexe Technologien beinhaltet.		x										

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>Installationsqualifizierung (IQ)</b>											
3.8	Für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme sollte eine IQ durchgeführt werden.		x										
3.9	Die IQ sollte Folgendes umfassen, ohne dadurch beschränkt zu werden: i. Überprüfung der korrekten Installation von Bauteilen, Instrumenten, Ausrüstung, Rohrleitungen und Diensten im Abgleich mit technischen Zeichnungen und Spezifikationen; ii. Überprüfung der korrekten Installation anhand vorgegebener Kriterien; iii. Erfassung und Zusammenstellung von Betriebs- und Arbeitsanweisungen sowie Wartungsanforderungen des Lieferanten; iv. Kalibrierung der Instrumente; v. Verifizierung der Konstruktionsmaterialien.		x										
<b>Funktionsqualifizierung (OQ)</b>													
3.10	Die Funktionsqualifizierung (OQ) erfolgt normalerweise im Anschluss an die Installationsqualifizierung (IQ). In Abhängigkeit von der Komplexität der Ausrüstung kann die OQ auch als kombinierte Installations- und Funktionsqualifizierung (IOQ) durchgeführt werden.		x										
3.11	Die OQ sollte Folgendes umfassen, ohne dadurch beschränkt zu werden: i. Tests, die auf der Grundlage von aus den Prozessen, Systemen und der Ausrüstung gewonnenem Wissen entwickelt wurden, um zu gewährleisten, dass das System wie geplant funktioniert; ii. Tests, die obere und untere Betriebsgrenzen und/oder „Worst-Case“-Bedingungen bestätigen.		x										
3.12	Der Abschluss einer erfolgreichen OQ sollte die Fertigstellung von Standardarbeitsanweisungen und Reinigungsverfahren, Schulung des Bedienpersonals sowie vorbeugende Wartungsanforderungen ermöglichen.		x										
<b>4 Requalifizierung</b>													
4.1	Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme sollten mit ausreichender Häufigkeit evaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie in einem kontrollierten Zustand bleiben.		x				x	x					
4.2	Wo eine Requalifizierung erforderlich ist und in bestimmten zeitlichen Abständen erfolgt, sollten die Zeitabstände begründet und Kriterien für die Evaluation festgelegt werden. Ferner sollte die Möglichkeit, dass im Laufe der Zeit kleinere Veränderungen auftreten, beurteilt werden.		x				x	x					
<b>5 Prozessvalidierung</b>													
5.1	Die Spezifikation für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme sollte in Form einer URS und/oder einer Funktionsspezifikation erfolgen. Die wesentlichen Qualitätselemente müssen zu diesem Zeitpunkt integriert und eventuelle GMP-Risiken auf ein akzeptables Niveau reduziert werden. Die URS sollte während des gesamten Validierungslebenszyklus als Bezugspunkt dienen.				x					x			

Handlungsempfehlung		Mitarbeiter- schulung	Anlagen- qualifizierung	Anlagen- validierung	Prozess- validierung	Inprozess- kontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits- anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Labor- kontrollen	Rück- stellproben
Vorschrift													
5.3	Herstellungsprozesse können unter Anwendung eines traditionellen Ansatzes oder des Konzepts der kontinuierlichen Verifizierung entwickelt werden. Unabhängig vom gewählten Ansatz muss jedoch vor der Marktfreigabe jedes Produkts nachgewiesen werden, dass die Prozesse robust sind und eine gleichbleibende Produktqualität garantieren. Herstellungsprozesse, die einen traditionellen Ansatz verwenden, sollten möglichst vor der Zertifizierung des Produkts einem prospektiven Validierungsprogramm unterzogen werden. Die retrospektive Validierung wird als Ansatz nicht mehr akzeptiert.				x					x			
5.7	Anhand der Prozessvalidierung soll nachgewiesen werden, dass alle Qualitätsmerkmale und Prozessparameter, die als wichtig für die Gewährleistung des Validierungsstatus und einer akzeptablen Produktqualität gelten, mittels des Prozesses beständig eingehalten werden können. Die Grundlage, auf der Prozessparameter und Qualitätsmerkmale als kritisch oder nicht-kritisch eingestuft wurden, sollte unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Aktivitäten zur Risikobeurteilung klar dokumentiert werden.				x					x			
5.9	Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme, die für die Prozessvalidierung verwendet werden, sollten qualifiziert werden. Testmethoden sind für die vorgesehene Verwendung zu validieren.				x					x			
<b>Traditionelle Prozessvalidierung</b>													
5.21	Es sollte eine Prozessvalidierungsanweisung erstellt werden, welche basierend auf Entwicklungsdaten oder dokumentiertem Prozesswissen kritische Prozessparameter (CPP), kritische Qualitätsmerkmale (CQA) und die zugehörigen Akzeptanzkriterien festlegt.				x			x					
5.22	Prozessvalidierungsanweisungen sollten Folgendes umfassen, ohne dadurch beschränkt zu werden: i. Eine kurze Beschreibung des Prozesses und einen Verweis auf die betreffende Herstellungsanweisung; ii. Aufgaben und Verantwortlichkeiten; iii. Zusammenfassung der zu untersuchenden CQAs; iv. Zusammenfassung der CPPs und der zugehörigen Grenzwerte; v. Zusammenfassung anderer (nicht kritischer) Attribute und Parameter, die während des Validierungsvorgangs untersucht oder überwacht werden, und Begründung ihrer Auswahl; vi. Liste der zu verwendenden Ausrüstung/Einrichtungen (einschließlich Mess-/Überwachungs-/Aufzeichnungsgeräte) und Kalibrierungsstatus; vii. Liste der Analysemethoden und Methodenvalidierung, soweit erforderlich; viii. Vorgeschlagene Inprozesskontrollen mit Akzeptanzkriterien und Grund/Gründen für die Wahl der jeweiligen Inprozesskontrolle; ix. Zusätzlich durchzuführende Tests mit Akzeptanzkriterien; x. Probenahmeplan und Begründung; xi. Methoden für die Aufzeichnung und Bewertung von Ergebnissen; xii. Chargenfreigabe- und Zertifizierungsprozess (falls zutreffend).				x			x					

Handlungsempfehlung		Mitarbeiter- schulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits- anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in auditierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
Vorschrift													
<b>Fortlaufende Prozessverifizierung während des Lebenszyklus</b>													
5.29	Hersteller sollten die Produktqualität überwachen, um zu gewährleisten, dass ein Kontrollzustand während des gesamten Lebenszyklus des Produkts aufrechterhalten wird und relevante Prozessrends evaluiert werden.				x	x	x			x	x		
5.30	Umfang und Häufigkeit der fortlaufenden Prozessverifizierung sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Es kann an jedem Punkt des Produktlebenszyklus gerechtfertigt sein, die Anforderungen unter Berücksichtigung des aktuellen Prozessverständnisses und der Prozessleistung zu modifizieren.				x		x						
5.31	Eine fortlaufende Prozessverifizierung sollte anhand einer genehmigten Anweisung oder eines äquivalenten Dokuments durchgeführt werden, und es sollte ein entsprechender Bericht zur Dokumentation der erhaltenen Ergebnisse erstellt werden. Gegebenenfalls sollten statistische Werkzeuge hinzugezogen werden, um Schlussfolgerungen hinsichtlich der Variabilität und Prozessfähigkeit eines gegebenen Prozesses zu untermauern und einen Kontrollzustand sicherzustellen.				x		x	x					
5.32	Die fortlaufende Prozessverifizierung sollte während des gesamten Produktlebenszyklus dazu verwendet werden, den Validierungsstatus des Produkts gemäß der Dokumentation in der Produktqualitätsüberprüfung (PQR) zu belegen. Schrittweise Änderungen im Laufe der Zeit sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Die Notwendigkeit zusätzlicher Aktionen, beispielsweise einer erweiterten Probenahme, sollte geprüft werden.				x		x		x				
<b>6</b>	<b>Transportverifizierung</b>												
<b>7</b>	<b>Verpackungvalidierung</b>												
<b>8</b>	<b>Qualifizierung der Betriebsmittel</b>												
<b>9</b>	<b>Validierung der Prüfmethode</b>												
9.1	Alle bei Qualifizierungs-, Validierungs- oder bei Reinigungsvorgängen eingesetzten analytischen Prüfmethode sollten, sofern erforderlich, unter Verwendung angemessener Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, gemäß den Bestimmungen in Kapitel 6, EudraLex, Band 4, Teil I validiert werden.		x	x	x	x							
9.2	Erfolgt eine mikrobielle Prüfung des Produkts, sollte das Verfahren validiert werden, um zu belegen, dass das Produkt keinen Einfluss auf die Wiederfindungsrate von Mikroorganismen hat.				x								
<b>10</b>	<b>Reinigungsvalidierung</b>												
10.1	Eine Reinigungsvalidierung ist durchzuführen, um die Wirksamkeit der Reinigungsverfahren für alle produktberührenden Ausrüstungsgegenstände zu belegen. Nach entsprechender wissenschaftlicher Begründung können simulierende Produkte zum Einsatz kommen. Werden ähnliche Ausrüstungstypen in Gruppen zusammengefasst, wird eine Begründung erwartet, warum diese bestimmte Ausrüstung für die Reinigungsvalidierung ausgewählt wurde.					x			x	x			



# Anlage 4 – GMP – Good Manufacturing Practice – Anhang 19 – Referenzproben und Rückstellmuster

Seite 1/2

Handlungsempfehlung Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>2</b>	<b>Grundsätze</b>												
<b>3</b>	<b>Dauer der Aufbewahrung</b>												
3.1	Referenzproben und Rückstellmuster jeder Charge eines Fertigprodukts sollten für mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums aufbewahrt werden. Die Referenzproben sollten in ihrer endgültigen Primärverpackung oder in einer Verpackung aus dem gleichen Material wie das Primärbehältnis, in dem das Produkt vermarktet wird, aufbewahrt werden (bezüglich Tierarzneimitteln mit Ausnahme von Immunologika, siehe Anhang 4, Abschnitt 8 und 9).												x
3.2	Sofern die Gesetze des Mitgliedsstaates, in dem die Herstellung erfolgt, keine längere Frist vorschreiben, sollten Proben der Ausgangsstoffe (außer im Herstellungsprozess verwendete Lösungsmittel, Gase oder Wasser) für mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Produkts aufbewahrt werden. Diese Frist kann verkürzt werden, wenn die Haltbarkeitsdauer des Materials, wie in der relevanten Spezifikation angegeben, kürzer ist. Verpackungsmaterial sollte für die Dauer der Haltbarkeit des betreffenden Fertigprodukts aufbewahrt werden.												x
<b>4</b>	<b>Größe der Referenzproben und der Rückstellmuster</b>												
4.1	Die Referenzprobe sollte ausreichend groß sein, um bei mindestens zwei Anlässen die Ausführung der vollen analytischen Kontrollen an der Charge in Übereinstimmung mit den Zulassungsunterlagen zu erlauben, die von der/zuständigen Behörde(n) beurteilt und genehmigt worden sind. Wo es notwendig ist, sollten ungeöffnete Packungen für jede Reihe der auszuführenden analytischen Kontrollen verwendet werden. Jede beabsichtigte Ausnahme von dieser Regel sollte der zuständigen Behörde gegenüber begründet und mit ihr abgestimmt werden.											x	x
4.3	Referenzproben sollten für die Charge des Ausgangsstoffs, des Zwischenprodukts oder des Fertigprodukts, von der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Ebenso können andere Proben entnommen werden, um den am stärksten belasteten Teil eines Prozesses (z. B. Beginn oder Ende eines Prozesses) zu überwachen. Wenn eine Charge in zwei oder mehreren verschiedenen Verpackungsvorgängen verpackt wird, sollte mindestens ein Rückstellmuster von jedem einzelnen Verpackungsvorgang entnommen werden. Jede beabsichtigte Ausnahme von dieser Regel sollte der zuständigen Behörde gegenüber begründet und mit ihr abgestimmt werden.											x	x
4.4	Es sollte sichergestellt werden, dass alle notwendigen analytischen Materialien und Ausrüstungen bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums der letzten hergestellten Charge verfügbar oder leicht erhältlich sind, um alle in der Spezifikation aufgeführten Tests durchführen zu können.											x	x
<b>5</b>	<b>Lagerungsbedingungen</b>												
<b>6</b>	<b>Schriftliche Übereinkünfte</b>												

# GMP – Good Manufacturing Practice – Anhang 19 – Referenzproben und Rückstellmuster

Seite 2/2

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>7</b>	<b>Referenzproben - Allgemeines</b>										
7.1	Referenzproben sind für die Analyse bestimmt und sollten deshalb einem Labor mit validierten Methoden in geeigneter Weise zur Verfügung stehen. Für Ausgangsstoffe, die für im EWR hergestellte Fertigprodukte verwendet werden, ist dies die ursprüngliche Herstellungsstätte des Fertigprodukts. Für Fertigprodukte, die im EWR hergestellt werden, ist dies die ursprüngliche Herstellungsstätte.											x	x
<b>8</b>	<b>Rückstellmuster - Allgemeines</b>												
8.1	Ein Rückstellmuster sollte eine Fertigproduktcharge, so wie sie im EWR vertrieben wird, repräsentieren und muss möglicherweise untersucht werden, um die Übereinstimmung mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder EU-Recht in Bezug auf Merkmale nicht-technischer Art zu bestätigen. Deshalb sollten sich Rückstellmuster in jedem Fall innerhalb des EWR befinden. Sie sollten vorzugsweise in der Betriebsstätte gelagert werden, in der sich die sachkundige Person (QP) befindet, die die Fertigproduktcharge zertifiziert.											x	
<b>9</b>	<b>Referenzproben und Rückstellmuster für parallelimportierte / parallelvertriebene Produkte</b>												
<b>10</b>	<b>Referenzprobe und Rückstellmuster im Falle der Geschäftsschließung eines Herstellers</b>												

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits -anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>3</b>	<b>Personal</b>												
3.1	<b>Kurzbeschreibung</b>												
3.2	<b>Organisation</b>												
3.2.2	<b>Anzahl der Mitarbeiter</b>												
	Das Unternehmen sollte für die in diesem Leitfaden festgelegten Tätigkeiten über eine ausreichende Anzahl entsprechend geschulter Mitarbeiter verfügen.	x											
3.3	<b>Hauptverantwortlichkeiten</b>												
3.3.2	<b>Aufgaben des Personals</b>												
	Alle Mitarbeiter sollten: a) ihre Position innerhalb der Organisationsstruktur kennen; b) die für sie festgelegten Verantwortungsbereiche und Tätigkeiten kennen; c) Zugang zu Dokumenten haben und die Bestimmungen der Dokumente einhalten, die für ihren jeweiligen Verantwortungsbereich gelten; d) die Bestimmungen zur persönlichen Hygiene einhalten; e) dazu angehalten werden, Unregelmäßigkeiten oder Nichtübereinstimmungen zu melden, die in ihrem Verantwortungsbereich auftreten können; f) ausreichend geschult und befähigt sein, die ihnen zugewiesenen Aufgaben und Tätigkeiten auszuführen.	x								x			
3.4	<b>Schulung</b>												
3.4.1	<b>Schulung und Fähigkeiten</b>												
	An der Herstellung, Überwachung, Lagerung und Versand beteiligte Mitarbeiter sollten über Fähigkeiten verfügen, die auf Schulungsmaßnahmen und Erfahrung oder einer Kombination aus beidem beruhen und ihrem Verantwortungsbereich und ihren Tätigkeiten entsprechen.	x											
3.4.2	<b>Schulung und Gute Herstellungspraxis</b>												
3.4.2.1	Geeignete Schulungsmaßnahmen zur guten Herstellungspraxis im Zusammenhang mit den in diesem Leitfaden festgelegten Tätigkeiten sollten für alle Mitarbeiter angeboten werden.	x											
3.4.2.2	Unter Berücksichtigung der Fachkenntnisse und Erfahrungen der betreffenden Mitarbeiter sollten die Unterweisungen speziell auf die Aufgaben und Verantwortlichkeiten der einzelnen Personen abgestimmt sein.	x											
3.4.2.3	Entsprechend den Bedürfnissen und den im Unternehmen verfügbaren Ressourcen können Schulungskurse vom Unternehmen selbst oder wenn nötig mit Hilfe externer Fachorganisationen entwickelt und durchgeführt werden.	x											
3.4.2.4	Schulungen sollten als konstanter und kontinuierlicher Prozess angesehen werden, der regelmäßig an aktuelle Gegebenheiten anzupassen ist.	x											
3.4.4	<b>Neu eingestelltes Personal</b>												
	Neben einer grundlegenden Vermittlung der theoretischen und praktischen Aspekte der guten Herstellungspraxis sollten neu eingestellte Mitarbeiter speziell im Hinblick auf die ihnen zugewiesenen Aufgaben geschult werden.	x											
3.5	<b>Hygienemaßnahmen und Gesundheitszustand des Personals</b>												
3.6	<b>Besucher und ungeschultes Personal</b>												

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>4</b>	<b>Betriebsgelände</b>												
<b>5</b>	<b>Ausrüstung</b>												
5.1	<b>Kurzbeschreibung</b>												
5.2	<b>Ausrüstungsauslegung</b>												
5.2.1	Die Produktionsausrüstung sollte so ausgelegt sein, dass eine Verunreinigung des Produkts verhindert wird.		x	x	x								
5.3	<b>Installation</b>												
5.3.1	Bei der Auslegung und Installation der Ausrüstung sollte eine leichte Entleerbarkeit aus diesen Teilen beachtet werden, um so die Reinigung und Desinfektion zu erleichtern.		x	x	x								
5.3.3	Für Instandhaltungs- und Reinigungsarbeiten sollte die Ausrüstung von unten, im Innern und im Außenbereich auf geeignete Weise zugänglich sein.		x	x	x								
5.4	<b>Kalibrierung</b>												
5.4.1	Messinstrumente in Laboratorien und in der Herstellung, die für die Produktqualität wichtig sind, sollten regelmäßig kalibriert werden.						x			x	x		
5.4.2	Wenn die Kalibrierergebnisse außerhalb der Annahmekriterien liegen, sollten die entsprechenden Messinstrumente identifiziert und entfernt werden.						x			x	x		
5.4.3	Nicht annehmbare Kalibrierergebnisse sollten untersucht werden, um festzustellen, ob die Qualität des Produkts beeinträchtigt wurde; auf der Grundlage dieser Untersuchung sollten entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.						x			x	x		
5.5	<b>Reinigung und Desinfektion</b>												
5.5.1	Für alle Ausrüstungsgegenstände sollte ein geeignetes Reinigungs- und gegebenenfalls Desinfektionsprogramm gelten.		x	x	x								
5.5.2	Die Reinigungs- und Desinfektionsmittel sollten festgelegt werden und wirksam sein.		x	x	x								
5.5.3	Wird die Ausrüstung in der kontinuierlichen Produktion oder bei der Herstellung aufeinander folgender Chargen des gleichen Produkts eingesetzt, sollte die Ausrüstung in geeigneten Abständen gereinigt und gegebenenfalls desinfiziert werden.		x	x	x								
5.6	<b>Instandhaltung</b>												
5.6.1	Die Ausrüstung sollte regelmäßigen Instandhaltungsmaßnahmen unterzogen werden.		x	x	x								
5.7	<b>Verbrauchsmaterialien</b>												
5.8	<b>Autorisierungen</b>												
	Die in der Herstellung und Überwachung verwendeten Ausrüstungsgegenstände oder automatisierten Systeme sollten nur von autorisiertem Personal bedient und verwendet werden.	x											
5.9	<b>Sicherungssysteme</b>												
	Für Systeme, die auch bei Störung oder Ausfall arbeiten müssen, sollten geeignete alternative Vorkehrungen getroffen werden.		x	x	x			x			x		
<b>6</b>	<b>Ausgangs- und Verpackungsmaterialien</b>												
6.8	<b>Qualität des bei der Herstellung verwendeten Wassers</b>												
6.8.2	Die Wasserqualität sollte entweder mittels Prüfung oder Überwachung der Prozessparameter untersucht werden.					x		x		x	x		

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits -anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>7</b>	<b>Herstellung</b>												
<b>7.1</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>												
<b>7.2</b>	<b>Arbeitsgänge der Herstellung</b>												
<b>7.2.1</b>	<b>Verfügbarkeit relevanter Dokumente</b>												
7.2.1.1	In jeder Phase der Herstellung sollten relevante Dokumentationen zur Verfügung stehen.									x			
7.2.1.2	Bei der Herstellung sollte die Herstellungsdocumentation beachtet werden, darunter zum Beispiel: a) geeignete Ausrüstung; b) Produktrezeptur; c) Auflistung aller Ausgangsmaterialien, die in Übereinstimmung mit den relevanten Dokumenten mit den Chargennummern und den Mengenangaben gekennzeichnet sind; d) detaillierte Arbeitsgänge der Herstellung für jede Phase, wie zum Beispiel Zugabe von Ausgangsmaterialien, Temperaturen, Geschwindigkeiten, Mischzeiten, Probenahme, Reinigung und gegebenenfalls Desinfektion der Ausrüstung sowie Zwischenprodukttransfer.		x	x	x			x		x			
<b>7.2.2</b>	<b>Kontrollen vor Herstellungsbeginn</b>												
	Vor allen Arbeitsgängen der Herstellung sollte sichergestellt werden, dass: a) sämtliche für die Arbeitsgänge der Herstellung relevanten Dokumentationen zur Verfügung stehen; b) alle Ausgangsmaterialien vorhanden und freigegeben sind; c) die geeignete Ausrüstung vorhanden, in einem funktionsfähigen Zustand, gereinigt und gegebenenfalls desinfiziert ist; d) der Bereich frei geräumt wurde, um eine Vermischung mit Materialien zu vermeiden, die bei früheren Arbeitsgängen verwendet wurden.							x		x	x		
<b>7.2.3</b>	<b>Zuweisung einer Chargennummer</b>												
	Jeder Charge eines hergestellten Zwischenprodukts sollte eine Nummer zugewiesen werden. Diese Nummer muss nicht mit der Chargennummer übereinstimmen, die auf dem Etikett des Endprodukts angegeben ist, sollte dieser jedoch leicht zuzuordnen sein.		x							x	x		
<b>7.2.4</b>	<b>Kennzeichnung von prozessinternen Arbeitsgängen</b>												
7.2.4.2	Es sollte jederzeit möglich sein, die Hauptausrüstung und die Behältnisse mit den Ausgangsmaterialien und den Zwischenprodukten zu identifizieren.									x			
<b>7.2.5</b>	<b>Inprozess-Kontrolle</b>												
7.2.5.1	Die Inprozess-Kontrollen und entsprechenden Annahmekriterien sollten festgelegt werden.					x		x					
7.2.5.2	Inprozess-Kontrollen sollten nach einem festgelegten Programm durchgeführt werden.					x		x					
7.2.5.3	Jedes Ergebnis, das außerhalb der Annahmekriterien liegt, sollte gemeldet und entsprechend untersucht werden.					x		x					
<b>7.3</b>	<b>Arbeitsgänge der Verpackung</b>												
7.3.1.1	In jeder Phase der Herstellung sollte die relevante Dokumentation zur Verfügung stehen.									x			

Handlungsempfehlung  Vorschrift		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits -anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
		<b>7.3.3 Zuweisung einer Chargennummer</b>											
7.3.3.1	Jeder Charge einer jeden Endprodukteinheit sollte eine Nummer zugewiesen werden.									x	x		
7.3.3.2	Diese Nummer muss nicht mit der Chargennummer übereinstimmen, die auf dem Etikett des Zwischenprodukts angegeben ist, sollte dieser jedoch leicht zuzuordnen sein.									x	x		
<b>7.3.5 Kontrollen der Ausrüstung für die Online-Steuerung</b>													
	Sofern eine Online-Steuerung zur Anwendung kommt, sollte die entsprechende Ausrüstung regelmäßig nach einem festgelegten Programm überprüft werden.		x		x		x						
<b>8 Endprodukte</b>													
<b>8.1 Kurzbeschreibung</b>													
<b>8.2 Freigabe</b>													
8.2.1	Bevor die Endprodukte auf den Markt gebracht werden, sollten sie anhand von festgelegten Prüfverfahren überprüft werden und den Annahmekriterien entsprechen.							x		x			
<b>9 Qualitätskontrolllabor</b>													
<b>9.1 Kurzbeschreibung</b>													
9.1.2	Das Qualitätskontrolllabor ist dafür verantwortlich, im Rahmen der Probenahme und Prüfung die innerhalb seiner Tätigkeit jeweils notwendigen und relevanten Kontrollen durchzuführen, sodass Materialien nur für die Verwendung und Produkte nur für den Versand freigegeben werden, wenn ihre Qualität den erforderlichen Annahmekriterien entspricht.											x	
<b>9.2 Versand</b>													
<b>9.3 Annahmekriterien</b>													
<b>9.4 Ergebnisse</b>													
	Auswertung sollte eine Genehmigung oder Ablehnung beschlossen oder die Entscheidung vorläufig ausgesetzt werden.								x	x			
<b>9.5 Nicht spezifikationsgemäße Ergebnisse</b>													
9.5.1	Nicht spezifikationsgemäße Ergebnisse sollten von autorisiertem Personal überprüft und auf geeignete Weise untersucht werden.								x				
<b>9.6 Reagenzien, Lösungen, Bezugsnormale, Nährböden</b>													
<b>9.7 Probenahme</b>													
9.7.1	Die Probenahme sollte durch autorisiertes Personal erfolgen.	x						x					
9.7.2	Sie sollte entsprechend folgender Aspekte festgelegt sein: a) Probenahmeverfahren; b) zu verwendende Ausrüstung; c) zu entnehmende Mengen; d) jegliche zum Schutz gegen Verunreinigung oder Qualitätsminderung zu treffende Vorkehrungen; e) Kennzeichnung der Probe; f) Häufigkeit.		x	x	x			x		x		x	
9.7.3	Proben sollten mit folgenden Angaben versehen sein: a) der Bezeichnung oder Kennziffer; b) der Chargennummer; c) dem Datum der Probenahme; d) dem Behältnis, aus dem die Probe entnommen wurde; e) gegebenenfalls der Probeentnahmestelle.		x	x	x			x		x		x	



Handlungsempfehlung		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeits-anweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
Vorschrift													
9.8	<b>Probenaufbewahrung</b>												
10	<b>Behandlung von nicht spezifikationsgemäßen Produkten</b>												
11	<b>Abfälle</b>												
12	<b>Untervergabe</b>												
13	<b>Abweichungen</b>												
14	<b>Reklamation und Rückruf</b>												
15	<b>Änderungskontrolle</b>												
16	<b>Internes Audit</b>												
17	<b>Dokumentation</b>												
17.1	<b>Kurzbeschreibung</b>												
17.1.1	Jedes Unternehmen sollte sein eigenes Dokumentationssystem festlegen, gestalten, umsetzen und aufrechterhalten, das für die jeweilige Organisationsstruktur und die Art der Produkte geeignet ist. Zur Erstellung und Verwaltung von Dokumenten kann ein elektronisches System verwendet werden.									x			
17.2	<b>Arten von Dokumenten</b>												
17.2.2	Dokumente können als Ausdruck oder in elektronischer Form vorliegen.									x			
17.3	<b>Schriftform, Genehmigung und Verteilung</b>												
17.4	<b>Revision</b>												
17.5	<b>Archivierung</b>												
17.5.1	Es sollten nur Originaldokumente archiviert und nur überprüfte Kopien verwendet werden.									x	x		
17.5.2	Die Archivierungsdauer der Originaldokumente sollte entsprechend den geltenden gesetzlichen Bestimmungen und Vorschriften festgelegt werden.									x			
17.5.3	Gelagerte/gespeicherte Originaldokumente sollten entsprechend gesichert sein.									x			
17.5.4	Dokumente können entweder in elektronischer Form oder als Ausdruck archiviert werden; ihre Lesbarkeit sollte sichergestellt werden.									x			
17.5.5	Sicherungsdaten sollten in regelmäßigen Abständen separat an einem sicheren Ort gelagert/gespeichert werden.									x			

Handlungsempfehlung		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
Vorschrift													
<b>3</b>	<b>Kapitel 2 Allgemeine Verpflichtung</b>												
	Die Lebensmittelunternehmer stellen sicher, dass auf allen ihrer Kontrolle unterstehenden Produktions-, Verarbeitungs- und Vertriebsstufen von Lebensmitteln die einschlägigen Hygienevorschriften dieser Verordnung erfüllt sind.				x					x			
<b>4</b>	<b>Allgemeine und spezifische Hygienevorschriften</b>												
	Lebensmittelunternehmer treffen gegebenenfalls folgende spezifischen Hygienemaßnahmen: a) Erfüllung mikrobiologischer Kriterien für Lebensmittel; b) Verfahren, die notwendig sind, um den Zielen zu entsprechen, die zur Erreichung der Ziele dieser Verordnung gesetzt worden sind; c) Erfüllung der Temperaturkontrollanfordernisse für Lebensmittel; d) Aufrechterhaltung der Kühlkette; e) Probenahme und Analyse.	x	x	x	x					x	x	x	
3													
	Die in Absatz 3 genannten Kriterien, Erfordernisse und Ziele sowie die entsprechenden Methoden für die Probenahme und die Analyse werden von der Kommission festgelegt. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Verordnung durch Ergänzung werden nach dem in Artikel 14 Absatz 3 genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.		x	x	x								
4													
<b>5</b>	<b>Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte</b>												
	Die Lebensmittelunternehmer haben ein oder mehrere ständige Verfahren, die auf den HACCP-Grundsätzen beruhen, einzurichten, durchzuführen und aufrechtzuerhalten.		x	x	x			x					
1													

Vorschrift	Handlungsempfehlung	Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
2	<p>Die in Absatz 1 genannten HACCP-Grundsätze sind die Folgenden:</p> <p>a) Ermittlung von Gefahren, die vermieden, ausgeschaltet oder auf ein akzeptables Maß reduziert werden müssen,</p> <p>b) Bestimmung der kritischen Kontrollpunkte, auf der (den) Prozessstufe(n), auf der (denen) eine Kontrolle notwendig ist, um eine Gefahr zu vermeiden, auszuschalten oder auf ein akzeptables Maß zu reduzieren,</p> <p>c) Festlegung von Grenzwerten für diese kritischen Kontrollpunkte, anhand deren im Hinblick auf die Vermeidung, Ausschaltung oder Reduzierung ermittelter Gefahren zwischen akzeptablen und nicht akzeptablen Werten unterschieden wird,</p> <p>d) Festlegung und Durchführung effektiver Verfahren zur Überwachung der kritischen Kontrollpunkte,</p> <p>e) Festlegung von Korrekturmaßnahmen für den Fall, dass die Überwachung zeigt, dass ein kritischer Kontrollpunkt nicht unter Kontrolle ist,</p> <p>f) Festlegung von regelmäßig durchgeführten Verifizierungsverfahren, um festzustellen, ob den Vorschriften gemäß den Buchstaben a) bis e) entsprochen wird,</p> <p>g) Erstellung von Dokumenten und Aufzeichnungen, die der Art und Größe des Lebensmittelunternehmens angemessen sind, um nachweisen zu können, dass den Vorschriften gemäß den Buchstaben a) bis f) entsprochen wird.</p> <p>Wenn Veränderungen am Erzeugnis, am Herstellungsprozess oder in den Produktionsstufen vorgenommen werden, so überprüft der Lebensmittelunternehmer das Verfahren und passt es in der erforderlichen Weise an.</p>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
4	<p>Die Lebensmittelunternehmer haben</p> <p>a) gegenüber der zuständigen Behörde den Nachweis zu erbringen, dass sie Absatz 1 entsprechen; dieser Nachweis erfolgt in der von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der Art und Größe des Lebensmittelunternehmens verlangten Form;</p> <p>b) sicherzustellen, dass die Dokumente, aus denen die gemäß diesem Artikel entwickelten Verfahren hervorgehen, jederzeit auf dem neuesten Stand sind;</p> <p>c) die übrigen Dokumente und Aufzeichnungen während eines angemessenen Zeitraums aufzubewahren.</p>									x			
6	<b>Amtliche Kontrollen, Registrierung und Zulassung</b>												
7	<b>Ausarbeitung, Verbreitung und Anwendung der Leitlinien</b>												
8	<u>Einzelstaatliche Leitlinien</u>												
9	<u>Gemeinschaftliche Leitlinien</u>												

Handlungsempfehlung		Mitarberschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstellproben
<b>Vorschrift</b>													
<b>II Hygienevorschriften</b>													
2	Die Lebensmittelunternehmer müssen so weit wie möglich sicherstellen, dass Primärerzeugnisse im Hinblick auf eine spätere Verarbeitung vor Kontaminationen geschützt werden.		x	x	x	x				x			
3	müssen die Lebensmittelunternehmer die einschlägigen gemeinschaftlichen und einzelstaatlichen Rechtsvorschriften über die Eindämmung von Gefahren bei der Primärproduktion und damit zusammenhängenden Vorgängen einhalten, einschließlich a) der Maßnahmen zur Verhinderung der Kontamination durch Bestandteile der Luft, des Bodens und des Wassers, durch Futtermittel, Düngemittel, Tierarzneimittel, Pflanzenschutzmittel und Biozide und durch die Lagerung, Behandlung und Beseitigung von Abfällen sowie b) der Maßnahmen betreffend die Tiergesundheit und den Tierschutz sowie die Pflanzengesundheit, die sich auf die menschliche Gesundheit auswirken, einschließlich der Programme zur Überwachung und Bekämpfung von Zoonosen und Zoonoseerregern.		x	x	x	x				x			
<b>II Buchführung</b>													
7	Die Lebensmittelunternehmer müssen in geeigneter Weise über die Maßnahmen, die zur Eindämmung von Gefahren getroffen wurden, Buch führen und die Bücher während eines der Art und Größe des Lebensmittelunternehmens angemessenen Zeitraums aufbewahren. Die Lebensmittelunternehmer müssen die in diesen Büchern enthaltenen relevanten Informationen der zuständigen Behörde und den belieferten Lebensmittelunternehmern auf Verlangen zur Verfügung stellen.									x			

# Anlage 8 – EU VO 178-2002 Abschnitt 1 - Zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit

Seite 1/1

Handlungsempfehlung Vorschrift		Mitarbeiterschulung	Anlagenqualifizierung	Anlagenvalidierung	Prozessvalidierung	Inprozesskontrollen	Revalidierung und Kalibrierung von Prozessen	SOP - Standardarbeitsanweisung	Auswertung von gesammelten Prozessdaten	Dokumentation in audittierfähiger Form	Datenschnittstelle zur Überführung von Maschinendaten in Qualitätsdaten	Laborkontrollen	Rückstempelproben
		<b>Kapitel 1 - Anwendungsbereich und Begriffbestimmungen</b>											
1	Ziel und Anwendungsbereich												
2	Definition von „Lebensmittel“												
3	Sonstige Definitionen												
4	Anwendungsbereich												
5	Allgemeine Ziele												
6	Risikoanalyse												
7	Vorsorgeprinzip												
8	Schutz der Verbraucherinteressen												
<b>Abschnitt 2 - Grundsätze der Transparenz</b>													
9	Konsultation der Öffentlichkeit												
10	Information der Öffentlichkeit												
<b>Abschnitt 3 - Allgemeines Lebensmittelrecht</b>													
11	In die Gemeinschaft eingeführte Lebensmittel und Futtermittel												
12	Aus der Gemeinschaft ausgeführte Lebensmittel und Futtermittel												
13	Internationale Normen												
<b>Abschnitt 4 - Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit</b>													
5	Bei der Entscheidung der Frage, ob ein Lebensmittel für den Verzehr durch den Menschen ungeeignet ist, ist zu berücksichtigen, ob das Lebensmittel infolge einer durch Fremdstoffe oder auf andere Weise bewirkten Kontamination, durch Fäulnis, Verderb oder Zersetzung ausgehend von dem beabsichtigten Verwendungszweck nicht für den Verzehr durch den Menschen inakzeptabel geworden ist.								x	x		x	
<b>Anforderungen an die Futtermittelsicherheit</b>													
15	Aufmachung												
17	Zuständigkeiten												
18	Rückverfolgbarkeit												
1	Die Rückverfolgbarkeit von Lebensmitteln und Futtermitteln, von der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren und allen sonstigen Stoffen, die dazu bestimmt sind oder von denen erwartet werden kann, dass sie in einem Lebensmittel oder Futtermittel verarbeitet werden, ist in allen Produktions-, Verarbeitungs- und Vertriebsstufen sicherzustellen.									x	x		
2	Die Lebensmittel- und Futtermittelunternehmer müssen in der Lage sein, jede Person festzustellen, von der sie ein Lebensmittel, Futtermittel, ein der Lebensmittelgewinnung dienendes Tier oder einen Stoff, der dazu bestimmt ist oder von dem erwartet werden kann, dass er in einem Lebensmittel oder Futtermittel verarbeitet wird, erhalten haben. Sie richten hierzu Systeme und Verfahren ein, mit denen diese Informationen den zuständigen Behörden auf Aufforderung mitgeteilt werden können.									x			
3	Die Lebensmittel- und Futtermittelunternehmer richten Systeme und Verfahren zur Feststellung der anderen Unternehmen ein, an die ihre Erzeugnisse geliefert worden sind. Diese Informationen sind den zuständigen Behörden auf Aufforderung zur Verfügung zu stellen.									x			
19	Verantwortung für Lebensmittel: Lebensmittelunternehmen												
20	Verantwortung für Futtermittel: Futtermittelunternehmen												

# Muster – Prozess-Turtle

Logo des Unternehmens \_\_\_\_\_

Prozess-Turtle

bezüglich Prozess XX  
Version 01

Prozess Steckbrief: \_\_\_\_\_ 22020 \_\_\_\_\_ erstellt von: \_\_\_\_\_ Max Müller \_\_\_\_\_ am: \_\_\_\_\_ 25.03.2021 \_\_\_\_\_  
*Nr.*

Prozesstitel: \_\_\_\_\_ Auftragsannahme \_\_\_\_\_

Prozessverantwortung: \_\_\_\_\_ Leiter \_\_\_\_\_ Vertrieb \_\_\_\_\_ Durchführungsverantwortung: \_\_\_\_\_ Mitarbeiter \_\_\_\_\_ Vertrieb \_\_\_\_\_  
*Rolle Organisationseinheit Rolle Organisationseinheit*

<b>Lieferantenprozesse</b> Wird Zuarbeit von einem Lieferanten benötigt? Z. B. Ausgangsmaterialien (Mikroalgenalgen) für Photobioreaktor?	<b>Inputs</b> Was geht in den Prozess hinein? Z. B. Material, Informationen	<b>Outputs</b> Was soll das Ergebnis sein? Z. B. Produkt, Ergebnis, Informationen	<b>Kundenprozesse</b> Welche Prozesse des Kunden sind wichtig? Ist Zuarbeit des Kunden notwendig?
<b>Mitgeltende Dokumente</b> Welche Arbeitsanweisungen und Vorgaben sind unmittelbar mit anzuwenden? Z. B. Arbeitsanweisung Vertrieb Arbeitsanweisung Angebotserstellung Arbeitsanweisung Auftragsübergabe an Produktion	<b>Prozessbeschreibung (und/oder untergeordnete Teilprozesse)</b>		<b>Kennzahlen</b> Leistungsindikatoren für Prozess benennen
<b>Forderungen</b> Welche gesetzlichen Anforderungen existieren, die Einfluss auf den Prozess haben? Oder hat der Kunde besondere Anforderungen?			<b>Risiken</b> Welche Risiken bestehen?

Übergeordneter Prozess: \_\_\_\_\_ Auftragsbearbeitung \_\_\_\_\_

Prozess-Admin: \_\_\_\_\_

Prozess-Prüfender: \_\_\_\_\_

Prozess-Freigebender: \_\_\_\_\_



Logo des Unternehmens	<b>Arbeitsanweisung</b> „Prozessname“	00000001	
		„Prozessname“	
		Datum	02.08.2021

<b>1 Referenzdokumente .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Zweck.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Ablaufbeschreibung.....</b>	<b>2</b>
<b>4 Teilprozesse.....</b>	<b>2</b>
4.1 Termine kontrollieren & überwachen .....	2
4.2 Unterlagen sichten & benötigte Unterlagen anfordern .....	2
4.3 Herstellbarkeitserklärung / Herstellbarkeit bewerten.....	2
<b>5 Prozessablaufdiagramm .....</b>	<b>3</b>

Logo des Unternehmens	<b>Arbeitsanweisung</b> „Prozessname“	00000001 „Prozessname“	
		Datum	02.08.2021

## 1 Referenzdokumente

Benennung	Dokumententitel
000002	Arbeitsanweisung Prüfung von Ausgangsstoffen
000003	Arbeitsanweisung Laborkontrollen
000004	Arbeitsanweisung Dokumentenerstellung

Hier sind mitgeltende Referenzdokumente anzugeben. Dies können Standardarbeitsanweisungen, Richtlinien zur Erstellung von Dokumenten im Firmendesign etc. sein

## 2 Zweck

Diese Anweisung regelt die Arbeitsweise und definiert ergänzend zu den Prozessbeschreibungen Verantwortlichkeiten für den Prozess [...].

## 3 Ablaufbeschreibung

Hier soll der Ablauf beschrieben werden. Welche Informationen werden von wo bereitgestellt?

## 4 Teilprozesse

Die Kernaufgaben des Produktionsteams der Abteilung Algenproduktion teilen sich in mehrere Teilprozesse:

### 4.1 Termine kontrollieren & überwachen

Beschreibung Teilprozess 1

### 4.2 Unterlagen sichten & benötigte Unterlagen anfordern

Beschreibung Teilprozess 2

### 4.3 Herstellbarkeitserklärung / Herstellbarkeit bewerten

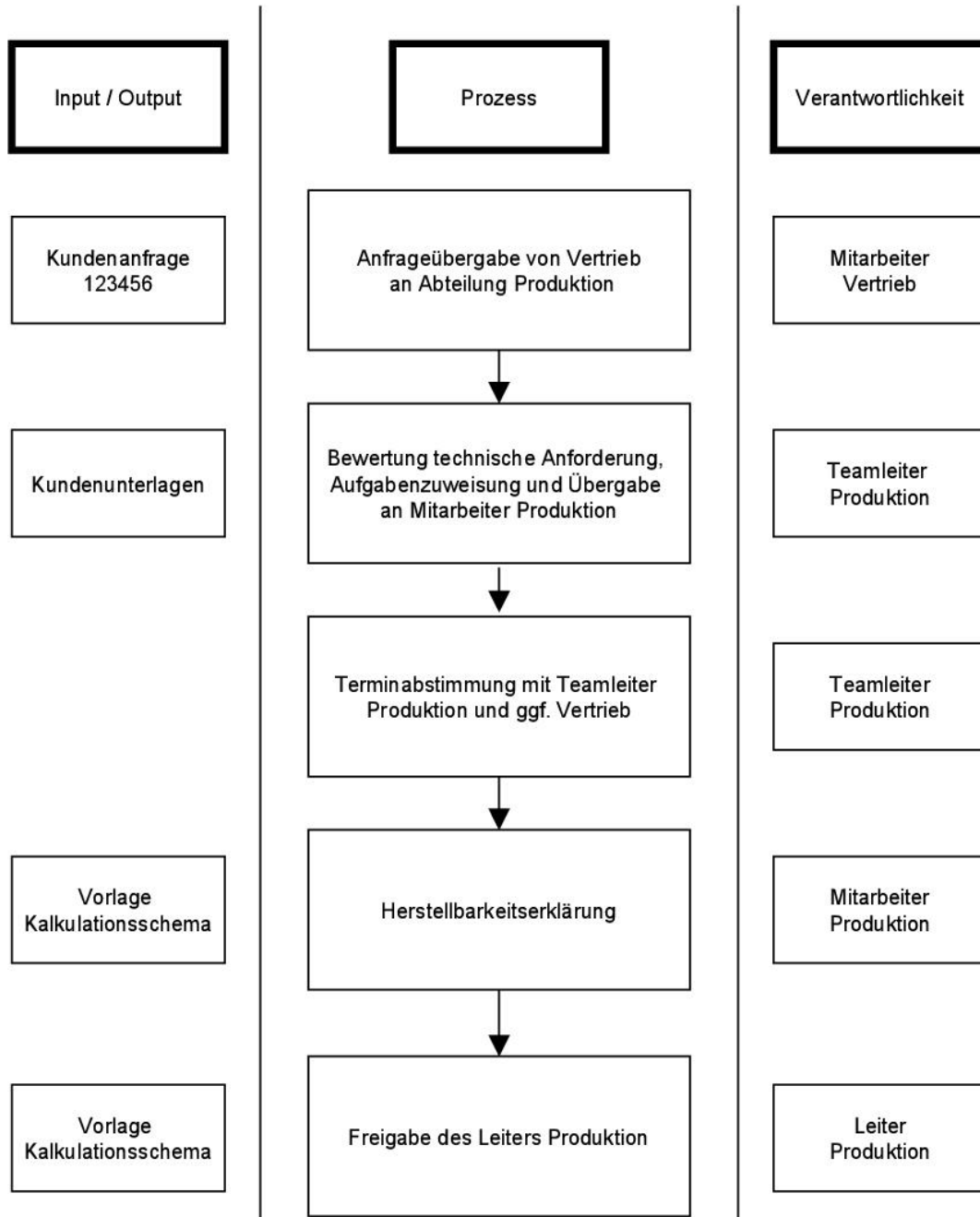
Beschreibung Teilprozess 3

Standardarbeitsanweisungen geben Informationen über komplexe Prozesse wieder. Innerhalb eines Prozesses können Teilprozesse enthalten sein, die hier beschrieben werden sollen.



Logo des Unternehmens	<b>Arbeitsanweisung</b> „Prozessname“	00000001 „Prozessname“	
		Datum	02.08.2021

## 5 Prozessablaufdiagramm



Ein Prozessablaufdiagramm ist eine Möglichkeit, einen komplexen Prozess übersichtlich, mit allen Teilprozessen sowie Verantwortlichkeiten etc. darzustellen.

## Impressum

Technische Universität Dresden  
CIMTT Zentrum für Produktionstechnik  
und Organisation  
Helmholtzstraße 7a  
01069 Dresden

› [cimtt.de](http://cimtt.de)



Europäische Union

Europa fördert Sachsen.



Europäischer Sozialfonds



Diese Maßnahme wird mitfinanziert  
durch Steuermittel auf der Grundlage des  
vom Sächsischen Landtag beschlossenen  
Haushaltes.