

# GMP *Journal*

Das Journal für GMP und Regulatory Affairs | Ausgabe 44 | Juli/August 2017

## Cyber Security

Müssen IT-Landschaft und Design von computergestützten Systemen überdacht werden?

### Hintergrund

Serialisierung - Welche Rolle spielt die QP?

### Konferenzbericht

Technische & Regulatorische Entwicklungen in der Pharma-Industrie



# asepti**k**on

26.-27. September 2017, Karlsruhe

Aseptik · Mikrobiologie · Apotheke · Pest Control

[www.aseptikon.de](http://www.aseptikon.de)

CONCEPT  
HEIDELBERG

Pharmaceutical Quality  
Training. Conferences. Services.

# Editorial

Die moderne Pharmaproduktion ist heute ohne EDV- (IT-) Systeme undenkbar. In fast jeden GMP-Prozess sind IT-Systeme involviert, z.B. in der Qualitätskontrolle mit LIMS-Systemen und computergestützten Systemen innerhalb der Analysengeräte. In der Herstellung existiert ein komplexes IT-Umfeld mit SPS-Steuerungen über die Prozessleittechnik bis hin zu Warenwirtschaftssystemen mit der Chargenfreigabe.

Hackerangriffe auf Unternehmen und sogar Privatpersonen waren in der Vergangenheit ein seltenes Phänomen. Heute werden z.B. über Trojaner und Viren weltweit Systeme angegriffen. Der „WannaCry“-Fall hat die Bedrohung für Unternehmen auf ein neues Gefährdungslevel gehoben. Große Pharma-Unternehmen waren betroffen. Teilweise waren Herstellungsprozesse oder Chargenfreigaben nicht mehr möglich!

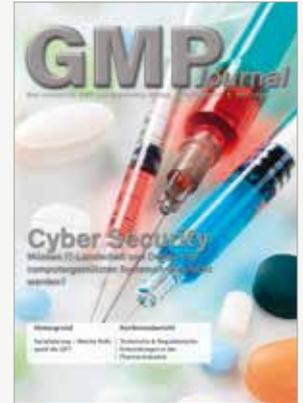
Unser Leitbeitrag beschäftigt sich daher ganz detailliert mit dem komplexen Problem. Jeder GMP-Verantwortliche sollte sich die Frage stellen: sind meine IT-Systeme sicher? Wer hat Zugang zu jedem einzelnen IT-System? Wie aktuell sind die Software-Versionen?

Das sind nur einige wenige Fragen, die es zu besprechen gilt. Einen Aktionsplan sollte heute jedes Unternehmen haben. Lesen Sie in unserem Leitbeitrag, was ein führender Experte konkret empfiehlt.

Außerdem finden Sie in dieser Ausgabe wertvolle Informationen zu weiteren aktuellen GMP-Themen. Zum einen zur Rolle der Qualified Person bei der Serialisierung. Und zum anderen berichten wir über technische und regulatorische Trends und deren Auswirkungen. Dazu zählen die Überarbeitung des EU GMP Annex 1 oder die neuen Anforderungen an die Herstellung von WFI.

Viel Spaß beim Lesen.

Oliver Schmidt



Juli/August 2017

## Inhalt

### Leitartikel

#### 4 Cyber Security – Müssen IT-Landschaft und Design von computergestützten Systemen überdacht werden?



WannaCry, Petya, GoldenEye... seit einigen Jahren bedroht Malware die IT-Infrastruktur von Unternehmen weltweit. Die jüngsten Attacken haben bereits große Schäden angerichtet – auch bei einigen Global Playern. Dass sie nur eine "begrenzte" Auswirkung hatten und nicht ganze Unternehmen komplett lahmgelegt haben, lag lediglich an einigen "Designfehlern". Die Frage ist also, ob die IT-Infrastruktur neu überdacht werden muss, um den zunehmenden IT-Bedrohungen zu entgehen?

### Hintergrund

#### 10 Serialisierung – Welche Rolle spielt die QP?



Bis zum 9. Februar 2019 haben Unternehmen in der EU noch Zeit, die mit dem delegierten Rechtsakt (Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161) definierten Sicherheitsmerkmale zur Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln zu implementieren. Aktuell liegt der Schwerpunkt aber auf der Umsetzung von zwei wichtigen Features: auf fälschungssicheren Verschlüssen und auf der Einführung eines 2D-Barcodes zur Überprüfung der Echtheit jeder Einheit in der Lieferkette. Und bei dieser Umsetzung kommt der sachkundigen Person eine Schlüsselrolle zu.

### Konferenzbericht

#### 12 Technische & Regulatorische Entwicklungen in der Pharma-Industrie



Auch bei der 19. Auflage des Pharma-Kongresses Ende März behandelten die Beiträge erneut die aktuellen regulatorischen Entwicklungen und mögliche Konsequenzen auf sterile Arzneiformen und deren GMP-gerechte Herstellung. Dem Motto „Betreiber berichten für Betreiber“ treu bleibend stellten die Sprecher dabei die aktuellen Trends anhand von vielen Fallbeispielen vor.

## Impressum

**Herausgeber:**  
CONCEPT HEIDELBERG GmbH  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg  
HRB Mannheim Nr. 705125

**Geschäftsführer:**  
Oliver Schmidt

**Redaktionsleitung:**  
Oliver Schmidt  
Wolfgang Heimes

**Redaktion:**  
Dr. Gerhard Becker  
Dr. Günter Brendelberger  
Dr. Robert Eicher  
Dr. Andrea Kühn-Hebecker  
Dr. Andreas Mangel  
Sven Pommeranz  
Oliver Schmidt  
Wolfgang Schmitt  
Axel H. Schroeder

**Autoren dieser Ausgabe:**  
Dr. Robert Eicher  
Dr. Afshin Hosseiny  
Dr. Andreas Mangel  
Yves Samson

**Grafikkonzept & Umsetzung:**  
Wolfgang Heimes

**Druck:**  
abcdruck GmbH  
Waldhofer Straße 19  
69123 Heidelberg

**Kontakt:**  
info@concept-heidelberg.de

Nachdruck von Text- und Bildmaterial, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion.

Titelbild: iStock, Bild-Nr. 000018355273

# Cyber Security

## Müssen IT-Landschaft und Design von computergestützten Systemen überdacht werden?

Autor:



Yves Samson

... ist Gründer und Direktor des Consulting-Unternehmens Kereon in Basel. Er hat über 25 Jahre Erfahrung in der Qualifizierung und Validierung von GxP Computersystemen und von IT-Infrastruktur. Er ist außerdem Editor der französischen Version des GAMP<sup>4</sup> und GAMP<sup>5</sup>. Mit der im März 2017 gestarteten e-Compliance Requirements Initiative – [ecri.kereon.ch](http://ecri.kereon.ch) – will er die regulierte pharmazeutische Industrie und deren Lieferanten bei der akkuraten und effizienten Implementierung und Erfüllung von e-Compliance-Anforderungen unterstützen.

### Key Words

Ransomware  
Computergestützte Systeme  
Qualifizierung/Validierung  
Prozesssteuerung  
Betriebssystemarchitektur  
Schnittstellendesign  
IT-Infrastruktur  
Netzwerküberwachung  
Backup-Strategie

Seit den letzten Jahren stellt Ransomware eine ernst zu nehmende und schlecht bewältigte Bedrohung sowohl für Firmen als auch für Privatpersonen dar. Die jüngsten Ereignisse mit „WannaCry“ haben gezeigt, wie real eine solche Bedrohung sein kann, auch wenn diese erste weltweite Attacke<sup>1</sup> aufgrund von einigen „Designfehlern“ der Malware nur eine begrenzte Auswirkung hatte. Wir sollten uns aber bewusst sein, dass sich die Situation noch verschlechtern kann.

Jenseits des besonderen „WannaCry“-Falls sollte die jetzige Situation der industriellen IT Landschaft, insbesondere für computergestützte Anlagen wie z.B. Labor-, Produktions- und Infrastrukturanlagen, ernsthaft überdacht werden. Die vorsätzliche Absicht, Systeme, Infrastruktur, Daten und Unternehmen zu zerstören, sollte vielmehr eingestanden statt unterschätzt bzw. ignoriert werden.

Wenn man Diskussionsforen anschaut, lautet die Aussage der meisten Kommentare bezogen auf „WannaCry“, dass diese Attacken nur möglich sind, weil Systemadministratoren faul und Unternehmen knausrig sind und nicht in Software-Updates investieren. Selbst wenn diese Aussagen in manchen Fällen zum Teil richtig sein mögen, ist die Situation – insbesondere für die regulierte Pharmaindustrie und deren GxP-Umfeld – weitaus komplizierter.

### Update-Management

WannaCry betraf als erstes „veraltete“ und nicht aktualisierte Betriebssysteme<sup>2</sup>. Und die Hauptursache für den Einsatz von veralteten Betriebssystemen ist die

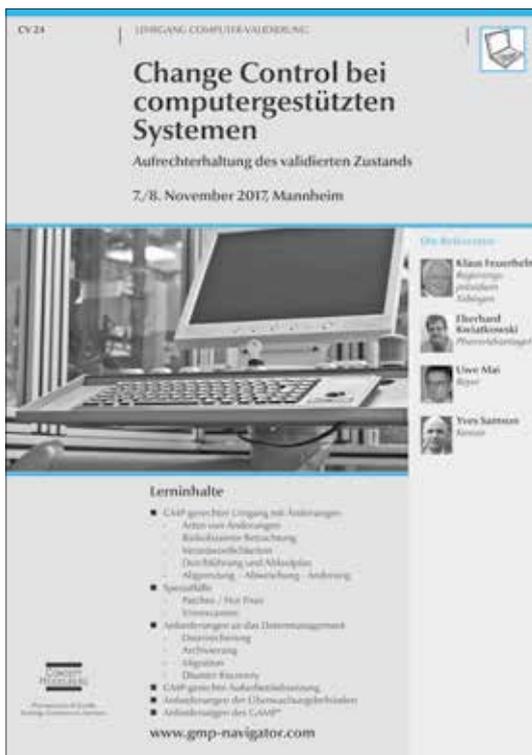
Schwierigkeit von Software-Updates für Produktionsanlagen und Analysegeräte steuernde computergestützte Systeme. Dabei geht es in erster Linie nicht um den Requalifizierungs- bzw. Revalidierungsaufwand, sondern um die vielseitigen Kompatibilitätsprobleme zwischen Anwendungen und Betriebssystem-Updates.

Seit Anfang der 1990er Jahre hat Microsoft die Nutzung von Windows<sup>®</sup> nicht nur für Büro Zwecke, sondern auch als eine geeignete Automatisierungsplattform für Industrie- und Prozessanlagen beworben. Unterschiedliche Frameworks und Dienste wurden bereitgestellt, um die Implementierung von Steuerungsfunktionalitäten zu unterstützen.

Standardmäßig implementiert seit Windows<sup>®</sup> NT4, bietet DCOM – Distributed Component Object Model – ein Kommunikationsframework, das die Applikation-Server-Infrastruktur unterstützt. So ein Framework unter-

stützt unter anderem die Implementierung von OPC – OLE<sup>3</sup> für die Prozesssteuerung – die für Prozessautomatisierungszwecke genutzt wird. Allerdings hat die „Lovsan“-Wurm-Kontamination im Sommer 2003 schon die Anfälligkeit von Prozessleitsystemen gezeigt, die auf DCOM angewiesen sind. Die Installation eines Betriebssystem-Patches, das einfach nur Kommunikationsports stillgelegt hat, um die Ausbreitung des „Lovsan“-Wurms zu begrenzen, verursachte Funktionsstörungen bei Automationsystemen. Ausgerechnet diese Ports wurden von DCOM benutzt.

Die unvorsichtige Anwendung des Windows<sup>®</sup> XP Service



Windows<sup>®</sup> ist ein eingetragenes Warenzeichen von Microsoft Corp. – [www.microsoft.com](http://www.microsoft.com)

Pack 2 auf PCs, die Laborgeräte steuern, verursachte mehrfach ernste Betriebsstörungen im Labor-Umfeld. Die Industrie und ihre Gerätelieferanten mussten lernen, dass Betriebssystem-Patches und Service-Packs Prozessleitsysteme sowie Laborgeräte unbrauchbar machen können.

Solche Fälle haben dazu geführt, dass Anlagen- und Gerätelieferanten nur sehr beschränkt Betriebssystem-Updates unterstützt haben. Leider gilt das ebenfalls für die Virtualisierung von Applikationen, die Anlagen steuern. Darüber hinaus führt der berechtigte Wunsch, den Support mitsamt Kosten zu minimieren, allzu häufig dazu, dass teures Equipment softwareseitig nach einigen Jahren nicht mehr unterstützt wird. Selbst wenn Hardware und Mechanik – einschließlich Ersatzteilen – immer noch unterstützt werden, werden Betriebssystem- und Steuerungssoftware-Updates erheblich eingeschränkt. Die Industrie ist mit der Situation konfrontiert, dass teure Ausrüstung, die eigentlich eine Investition für ein oder zwei Jahrzehnte darstellen sollte, nach wenigen Jahren nur noch mit einer veralteten Softwarekonfiguration bedient werden kann.

Die geringe Reife von Windows®-Betriebssystemen seit der Erscheinung von Vista™ sowie häufig wechselnde Betriebssystemarchitekturen und Schnittstellendesigns verursachen deutliche Entwicklungs- und Update-Kosten für die Lieferanten von computergestützten Geräten und von Automationsanwendungen. Diese Situation erklärt (ohne es zu rechtfertigen), warum die Industrie Windows® XP so viele Jahre treu geblieben ist, nachdem Microsoft angekündigt hatte, dessen Unterstützung einzustellen. Auf der anderen Seite ist die Versuchung für Gerätelieferanten groß, die zusätzlichen Entwicklungskosten teilweise mit dem Verkauf neuer Ausrüstung zu decken, anstatt bestehende Anlagen und Geräte weiter mit Software-Updates zu unterstützen.

Diese Beschreibung soll schlechte Geschäftspraktiken nicht rechtfertigen, sondern versucht vielmehr, die aktuelle Lage zu erklären.

### IT-Infrastrukturdesign: Robustheit oder schlechte Praktiken

Es gibt viele Gründe, gute IT-Infrastruktur- und Netzwerk-Design-Praktiken anzuwenden, um sowohl die Zuverlässigkeit und die Robustheit der IT-Infrastruktur zu gewährleisten als auch die Informationssicherheit zu verbessern, zum Beispiel:

- Netzwerksegregation
  - Aufbau von getrennten Netzwerken für die Büro-, Labor- und Prozessauto-

mations- Umgebungen sowie die Verwaltung der IT-Infrastruktur

- Widerstandsfähige Sicherheitskonzepte, die einen starken Schutz und die „Verkapselung“ der verschiedenen Betriebsumgebungen gewährleisten
  - Zum Beispiel durch den Einsatz von internen Firewalls zwischen den Labornetzwerken bzw. den Automationsnetzwerken und dem Rest der IT-Infrastruktur.

Heute stellen solche Gestaltungsmaßnahmen keine zusätzliche Hardware- und Softwarekosten dar. Zuerst erfordert die Implementierung von solchen Maßnahmen verfügbare Fachkompetenz sowie die Erarbeitung von robusten IT-Infrastrukturen und IT-Sicherheitskonzepten. Zusätzlich zu einem robusten IT-Infrastrukturdesign müssen gute IT-Betriebspraktiken implementiert werden, zum Beispiel:

- Aktive Netzwerk- und Betriebsüberwachung
  - Zahlreiche (Open Source sowie kommerzielle) Überwachungslösungen sind verfügbar und ermöglichen eine aktive und zuverlässige Überwachung von Netzwerk- und IT-Infrastruktur-Betrieb. Heutzutage gibt es keine Entschuldigung mehr dafür, den IT-Betrieb nicht aktiv zu überwachen – einschließlich einer aktiven Alarmierung bei Störungen.
  - Die Überwachung liefert nicht nur ein aktuelles Bild der IT-Infrastruktur-Komponenten und –Netzwerke. Sie ermöglicht auf Basis historischer Daten auch den Vergleich zwischen der aktuellen Situation und der vorherigen Konfiguration. Genauso können anhand eines genauen Konfigurationsmanagements mögliche Abweichungen und deren durch Updates und Änderungen bedingte Ursachen erkannt werden.
- Zuverlässige (und paranoia) Datenmanagement-Strategie

• Viren und Ransomware können die Integrität von gesicherten Daten einfach gefährden, wenn diese nicht ausreichend geschützt sind. Es ist nicht akzeptabel, dass Partitionen, die für Datensicherungszwecke verwendet werden, ständig zugreifbar bleiben. Wenn Benutzer oder Systeme, die Zugang auf solche Sicherungsdaten haben, kontaminiert werden, wird die Ransomware ebenfalls Zugriff auf die gesicherten Daten haben. Es muss mindestens sichergestellt werden, dass die Partitionen, die für Datensicherungszwecke verwendet werden, nach der Durchführung der Sicherungsvorgänge getrennt werden und somit nicht zugreifbar sind. Besser



## Seminar-Empfehlungen

**Cloud Computing im GxP-Umfeld (CV 27)**  
28./29. September 2017  
Mannheim

**Audit Trail und Audit Trail Review**  
5./6. Oktober 2017  
Mannheim

**Change Control bei computergestützten Systemen (CV 24)**  
7./8. November 2017  
Mannheim

**Virtuelle IT-Systeme: GxP-Compliance und operativer Betrieb (CV 26)**  
9./10. November 2017  
Mannheim

**Computer Validation: Maintaining Control of Operation**  
Im Auftrag der ECA Academy  
11.-13. Oktober 2017  
Barcelona

**Lab Data Integrity Conference**

**Workshop Audit Trail Review for Laboratory Systems**  
Im Auftrag der ECA Academy  
18.-20. Oktober 2017  
Barcelona

Weitere Seminare unter [gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)



Windows Vista™ ist ein Trademark von Microsoft Corp. – [www.microsoft.com](http://www.microsoft.com)

wäre, eine zentrale Backup-Applikation für die Durchführung von Sicherungsaktivitäten einzusetzen und die gesicherten Daten in einem für diesen Zweck dedizierten Teil der IT-Infrastruktur mit eingeschränktem Zugang abzulegen (z.B. über ein dediziertes Backup-Netzwerk, das nur für die zentralen Backup-Server zugänglich ist). Die Virtualisierung ermöglicht ebenfalls die Implementierung von robusten Backupkonzepten auf Hypervisor-Ebene, die sich nur sehr wenig auf die Leistung laufender virtueller Maschinen auswirken.

- Aufgrund der Kritikalität der heutigen Situation müssen angemessene und abwehrende Backupstrategien sowohl ausgearbeitet und implementiert als auch regelmäßig geprüft, geschult und geübt werden. Grundsätzlich sollte ein inkrementelles Backupverfahren nur für kurzfristige Zwecke (weniger als 24 Stunden) eingesetzt werden. Für tägliche Sicherungen sollte mindestens ein differenzielles Backupverfahren bevorzugt werden. Vollständige Sicherungen (full Backups) müssen regelmäßig ausgeführt werden, um eine zuverlässige „Daten-Baseline“ zu erstellen, die im Falle einer Katastrophe eine schnelle und zuverlässige Datenrekonstruktion ermöglicht. Schließlich ist die kritische Frage: „Wie viele Daten kann ich mir leisten zu verlieren?“ Die Antwort darauf wird das RPO (Recovery Point Objective) festlegen.
- Die notwendige Wiederherstellungszeit (RTO: Recovery Time Objective) sollte nicht unterschätzt werden! Selbst wenn es möglich ist, regelmäßig sehr große Datensätze zu sichern, benötigen die derzeit verfügbaren technischen Mittel Zeit für die Wiederherstellung von umfangreichen Datensammlungen. Je nach verwendeten Backup-Strategien kann die Datenwiederherstellung mehrere Tage (sogar Wochen) in Anspruch nehmen – selbst bei einer leistungsstarken IT-Infrastruktur. Die Datenwiederherstellung – Maßnahmen, Verfahren – muss regelmäßig geübt und deren Leistung kontrolliert werden.

Diese Maßnahmen erheben weder Anspruch auf Ausführlichkeit noch auf Vollständigkeit. Das IT-Infrastruktur-Design und die Bestimmung von IT-Betriebsprozessen müssen auf Grund von genauen (und echten) identifizierten Risiken erarbeitet werden.

#### **Lernen von der Automobilindustrie**

Innerhalb der letzten 25 Jahre hat die Automobilbranche eine bemerkenswerte Entwicklung hinsichtlich der eingebetteten Elektronik sowohl für Sicherheits- und Kontrollsysteme als auch für Komfort und Infotainment erlebt. Wie bei allen anderen Technologie-Änderungen haben die Autobauer zuerst klare Anforderungen bezüglich der Umgebungsbedingungen, der Robustheit, der Zuverlässigkeit und der langfristigen Unterstützung definiert. Neue Standards wurden erarbeitet und Herstellerkonsortien gegründet, um neuen Anwendungsplattformen zu schaffen und zu unterstützen.

Obwohl die Automobilbranche ein härteres Konkurrenzumfeld als die Pharmabranche darstellt, haben diese Firmen – Automobilhersteller und deren Systemlieferanten – zum Investitionsschutz und zur Entwicklungssicherheit zusammengearbeitet.

Eine solche Zusammenarbeit bei der Entwicklung von Standard-Plattformen behindert in keiner Weise die Entwicklung herstellerspezifischer Applikationen, die den eigentlichen Mehrwert der Lösung bzw. des Systems darstellen. Es muss erwähnt werden, dass manche Hersteller von medizinischen bzw. Diagnose-Geräten bereits auf solche Standards zurückgegriffen haben. Wieso sollte diese Strategie nicht auch für Produktionsanlagen und analytische Geräte im GxP-Umfeld bevorzugt werden?

#### **Verbesserungsvorschläge**

##### **Welche operative Plattform für Industrie- und Prozesssteuerungsanwendungen?**

Ist Windows® ein zuverlässiges Betriebssystem für Prozesssteuerungszwecke?

Auch wenn Windows® XP definitiv ein altes – wenn auch zuverlässiges – Betriebssystem ist, ist es interessant, auf die letzten 24 Monate zurückzublicken.

Seit Windows® XP hat Microsoft vielfache Architektur- und Schnittstellenwechsel vorgenommen, was die Rückwärtskompatibilität von Anwendungen eingeschränkt und die Entwicklungsinvestition von Softwareanbietern gefährdet hat. Ebenfalls wurden neue Betriebssystemplattformen eingeführt und später eingestellt.

Zudem versucht Microsoft, die Einführung von neuesten Betriebssystemen mit fragwürdigen und aufdringlichen Mitteln durchzusetzen<sup>4</sup>, was die Integrität von bestehenden Systemen gefährdet und die IT-Infrastrukturen von Kunden überlastet. Gleichzeitig haben Betriebssystem-Updateprozesse zahlreiche Systemabstürze verursacht und den Kontrollaufwand – insbesondere für die Begrenzung und Beherrschung des Update-Umfangs – dramatisch erhöht.

Das Ergebnis von solchen aggressiven „Durchsetzungspraktiken“ ist, dass die Systemadministratoren mehr beschäftigt waren, den täglichen IT-Betrieb zu retten und gegen Datenschutzprobleme zu kämpfen als prospektive Verfahren zu implementieren, um Anwendungen zur nächsten Betriebsplattform zu migrieren.

Mit dem „Patch Tuesday“ vom 11. April 2017 – nur einige Wochen vor der „WannaCry“-Attacke – hat Microsoft bestätigt<sup>5</sup>, dass das Einspielen von Windows® 7-Sicherheitspatches nicht mehr auf Systemen möglich sein wird, die die neuesten Mikroprozessor-Architekturen – AMD Zen bzw. Intel Kaby Lake – verwenden, auch wenn dieses Betriebssystem noch bis April 2020 unterstützt werden soll. Dieses Verhalten wurde schon im Sommer 2016<sup>6</sup> angekündigt. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass es keine technischen Gründe für eine solche Einschränkung gibt; diese Einschränkung

erfüllt ausschließlich ein Marketingziel: den Marktanteil von Windows® 10 zu steigern. Wenn Microsoft diese Strategie in Zukunft fortsetzt, werden die auf Windows® 7 basierenden Systeme schon bald die „neuen XP-Systeme“ werden, was Ersatzsysteme, die auf den neuesten Mikroprozessor-Architekturen aufbauen, verwundbar macht.

Die vielfachen Architektur- und Strategiewechsel von Windows® erschweren die Entwicklungsarbeit immer mehr, was die Kosten zunehmend steigert und die langfristige Unterstützung von Industrie- und Prozesssteuerungsanwendungen gefährdet.

Als Automations- und System-Ingenieur habe ich Microsoft Windows® nie als eine zuverlässige Industriepattform betrachtet: erstens wegen der bedenklichen Transparenz dieser Plattform, zweitens wegen des unangemessenen „Echtzeit“-Verhaltens (dabei bedeutet „Echtzeit“ mindestens ein deterministisches zeitliches Verhalten und ein präzises und monotones Zeitmanagement) und drittens wegen den begrenzten Möglichkeiten für eine langfristige Entwicklungsstrategie.

### Zurück zu POSIX-Standard und offenen (und Echtzeit-) Plattformen

Wenn eine vernünftige und zuverlässige Betriebssystem-Alternative für langfristige Zwecke gesucht werden muss, ist die Wahl sowohl begrenzt als auch sehr umfangreich:

- Begrenzt, weil heute die einzige Alternative \*nix basierende Systeme sind, insbesondere GNU/Linux und seine eingebettete Variante eLinux, sowie VxWorks oder QNX für echte Echtzeit-Anwendungen.
- Umfangreich, weil zahlreiche Varianten von Linux sowohl für Betriebssystem-Kernel als auch für Benutzeroberflächen (sogenannte „Desktop-Umgebung“) verfügbar sind.

Das Ziel ist hier nicht, eine besondere GNU/Linux-Distribution zu befürworten, sondern zu zeigen, dass eine reale Welt neben Microsoft Windows® existiert und dass solche Betriebssysteme Investitionen und Entwicklungskosten wegen ihrer Offenheit und langfristigen Zuverlässigkeit sichern können.

Der beste Weg, um die Portabilität von Anwendungen zu sichern, ist, sich auf weitgehend akzeptierte und unterstützte Standards zu verlassen. POSIX – Portable Operating System Interface – ist einer dieser Standards, der in den späten 1980er und frühen 1990er erarbeitet wurde, um eine „sanfte“ und zuverlässige

lässige Portabilität von entwickelten Anwendungen zwischen verschiedenen Betriebssystemen und Betriebssystemversionen zu gewährleisten.

Zusammen mit einer geeigneten Entwicklungsumgebung (einschließlich portierbare und offene Programmiersprachen) und mit sauberen und robusten Softwareentwicklungspraktiken stellt POSIX eine stabile und portierbare Softwareentwicklungsplattform zur Verfügung.

Selbst wenn der Linux-Kernel im Laufe der Jahre neue Entwicklungen und signifikante Veränderungen erlebt hat, sind gut entwickelte Software-Anwendungen dennoch auf den neuesten Linux-Plattformen mit limitierten Aufwand portierbar, was eine langfristige Unterstützung sichert.

### Plattform-unabhängige Benutzerschnittstellen

Prinzipiell stehen zwei Ansätze zur Verfügung, um Applikationsbenutzerschnittstellen zu entwickeln und zu implementieren:

- Web-basierte Benutzerschnittstellen
- Multiplattformfähige Benutzerschnittstellen auf Basis von Applikations-Frameworks.

### W3C-konforme web-basierte Benutzerschnittstellen

In den letzten 20 Jahren haben web-basierte Benutzerschnittstellen immer mehr sogenannte „fat client“-Applikationen – d.h. spezifisch für Anlagen, Geräte und Serveranwendungen entwickelte Applikationen – effizient ersetzt.

Durch web-basierte Benutzerschnittstellen können Equipment-Lieferanten die Entwicklung von „fat-client“-Applikationen für die Bedienung von Anlagen bzw. Geräten vermeiden und sich dabei die notwendigen

Entwicklungs- und Wartungsaufwände für jeden Betriebssystemtyp und jede -version sparen. Ein solches Vorgehen stellt eine reale und effiziente Verbesserung der langfristigen Unterstützung und der Sicherheit dar. Dennoch erfordert ein solches Design eine akkurate Implementierung der W3C-Spezifikationen, um die W3C-Standards lückenlos zu unterstützen und um einen neutralen und konsistenten Betrieb von Webbrowsern<sup>7</sup> mit einem hohen Kompatibilitätsgrad zu sichern. Es ist insbesondere äußerst wichtig, nicht auf proprietäre Webbrowser-Technologien zu fokussieren, sondern eher nicht-proprietäre Standards vorzuziehen.



## Qt-basierte Benutzerschnittstellen – Portierbarkeit bei Design

Ursprünglich 1995 vom norwegischen Software-Unternehmen Trolltech AS eingeführt, ist Qt heute ein weitverbreitetes plattformübergreifendes Applikations-Framework, um Anwendungen für verschiedene Plattformen und graphische Benutzerschnittstellen (GUIs) zu entwickeln. Viele Firmen (einschließlich „Global Players“) in verschiedenen Bereichen – Automotive, medizinische Geräte, Unterhaltungselektronik, Mobilgeräte – haben Qt übernommen. Es ist eine zuverlässige und stabile Entwicklungsplattform, die Entwicklungsaufwände beschränkt, die Portierbarkeit von Applikationen gewährleistet sowie die Entwicklungen und die Investitionen langfristig sicherstellt. Qt steht sowohl als kommerzielle als auch als Open Source GPL-Lizenz zur Verfügung. Es unterstützt standardmäßig verschiedene Betriebssystem-Plattformen wie embedded Linux (eLinux), VxWorks, QNX, sowie Linux, macOS® und Windows® für Desktop-Umgebungen genauso wie mobile Plattformen wie Android und iOS.

Qt kann gleichermaßen für die Entwicklung von web-basierten Benutzerschnittstellen auf Basis von HTML5, Hybrid-Benutzeroberflächen sowie nativen widget-basierten Benutzerschnittstellen verwendet werden.

## Robustes IT-Infrastruktur-Design

Die heutige Herausforderung der Industrie besteht in der Aufrechterhaltung ihres Geschäftsbetriebes und ihrer Leistungsfähigkeit. Ohne eine funktionsfähige IT-Infrastruktur könnten dabei heute nur sehr wenige Firmen überleben. Und im Katastrophenfall haben schwerwiegende Datenverluste gravierende Auswirkungen auf die Zukunft einer Firma bzw. gefährden sie sogar. Weniger als 10% der Unternehmen überleben einen vollständigen Datenverlust<sup>8</sup>.

Eine robuste IT-Infrastruktur zu gestalten, ist zunächst weniger eine GxP-Anforderung als vielmehr eine einfache, jedoch lebenswichtige Betriebsanforderung. Der Aufwand zur Aufrechterhaltung einer IT-Infrastruktur ist eine Investition mit direktem Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Unternehmens. Die Frage ist nicht „ob“, sondern „wann“ eine Attacke erfolgen wird. Es sollte auch deutlich werden, dass die IT-Sicherheit einem Krieg ähnelt, in dem man nur einzelne Kämpfe, aber nie den Krieg gewinnen kann.

Im Abschnitt zum IT-Infrastrukturdesign wurden bereits einige Empfehlungen gegeben. Dazu sollte die Infrastruktur von gut ausgebildeten und gut geschulten Systemadministratoren unterstützt werden. Es ist notwendig, für die Auslegung der IT-Infrastruktur einen sehr defensiven Ansatz zu wählen sowie zuverlässige und genaue Überwachungs- und Betriebsstrategien zu erarbeiten. Die Zuverlässigkeit und die Sicherheit der IT-Infrastruktur sind nicht selbstverständlich, sondern resultieren aus einer systematischen und defensiven Vorgehensweise.

Selbst wenn IT-Sicherheit-Maßnahmen dazu führen,

dass die betriebliche Flexibilität manchmal etwas abzunehmen scheint, sollte klar sein, dass die IT-Sicherheit nicht verhandelbar sein kann (selbst für die Geschäftsleitung nicht).

Die Robustheit der IT-Infrastruktur ist nur durch die Implementierung eines defensiven Designs mit einer starken Trennung der verschiedenen Netzwerke, durch den Aufbau von zuverlässigen und geprüften Redundanzen sowie durch akkurate Betriebsprozesse erreichbar. Zum Beispiel muss ein spezifisches und gesichertes Netzwerk zur Verwaltung von aktiven IT-Infrastruktur-Komponenten und zur Aufschaltung von Server-Konsolen verfügbar sein. Ansonsten wird es im Fall von Sicherheitsverletzungen für einen „Cracker“ sehr einfach (und effizient) sein, die Konfiguration von Speichernetzwerken (SANs und deren Fibre Channel Fabrics) zu verändern, was zu einem sofortigen und sehr wahrscheinlich unwiderruflichen Datenverlust führen wird.

Die verfügbare Zeit, um Sicherheits-Patches zu beurteilen und um die Veränderungen einzuschätzen, hängt direkt von der Robustheit der IT-Infrastruktur ab.

## Fazit

Die Industrie ist derzeit mit vielseitigen und ernstesten IT-Bedrohungen<sup>9</sup> konfrontiert, die im Stande sind, die Leistungsfähigkeit eines Unternehmens zu gefährden oder es gar zu zerstören.

Wir müssen eingestehen, dass diese Situation das Ergebnis von Entscheidungen ist, die hinsichtlich Geschäftsfähigkeit und IT-Sicherheit vor Jahren mit unzureichender Sorgfalt getroffen wurden. Die Technologie, die Designlösungen und die Empfehlungen, eine robuste IT-Infrastruktur und sichere Prozesssteuerungen und Leitsysteme zu entwerfen, sind seit mehr als 25 Jahren verfügbar (siehe z.B. POSIX, VxWorks, QNX), einschließlich portabler Benutzerschnittstellen (z.B. web-basiert oder auf Basis von Qt).

Die regulierte Industrie und ihre Anlagen- und Geräte-Lieferanten müssen aktiv zusammenarbeiten, um den Aufbau von besseren Steuerungssystemen sowie für Labor- und Produktionsanlagen als auch für die Prozessautomation zu unterstützen. Die notwendigen teuren Investitionen für neue Anlagen und Geräte ist nicht mehr mit dem kurzfristigen Support (von nur wenigen Jahren) auf Windows®-Ebene<sup>10</sup> zu vereinbaren.

Dennoch ist es dringend, einen solchen Paradigmenwechsel einzuleiten. Denn Architekturveränderungen nehmen einige Jahre in Anspruch, bis Produktions- und Infrastrukturanlagen sowie analytische Geräte auf Basis einer solchen zuverlässigeren Softwarearchitektur auf dem Markt verfügbar sind.

Entsprechende Anforderungen müssen durch regulierte Kunden für die langfristige Unterstützung und die langfristige Verfügbarkeit und Lesbarkeit der Daten festgelegt und geltend gemacht werden. Diese Anforderungen müssen von den Lieferanten (prospektiv) be-

macOS® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Apple Inc. – [www.apple.com](http://www.apple.com)

rücksichtigt werden.

Im Rahmen der Datenintegrität und der erforderlichen Nachrüstung der Systeme wäre es sinnvoll, gleichermaßen Anforderungen für die langfristige Systemverfügbarkeit wahrzunehmen. Solche Strategiewechsel sind für Lieferanten hinsichtlich Schulung und Design wirklich anspruchsvoll: neue Entwicklungsplattformen, neue Entwicklungsumgebung, wahrscheinlich verschiedene Programmiersprachen. Aber wenn die „Industrie 4.0“ eine effektive und effiziente Realität werden soll, sind solche Paradigmenwechsel unvermeidbar.

Im Jahr 2016 waren bereits die ersten nennenswerten Probleme, verursacht durch ungeeignetes Design und grob fahrlässige Implementierung von „Internet der Dinge“-Geräte, schon weltweit spürbar.

Jetzt ist es an der Zeit, die IT-Landschaft und das Design von computergestützten Industriesystemen und -anlagen zu überdenken und dabei zuverlässigere und zukunftssichere Systemarchitekturen zu fordern.

#### Nachwort

Seit dem ersten Entwurf dieses Artikels im Mai 2017 gab es neue Cyberattacken (siehe „Petya“ bzw. „NotPetya“, „GoldenEye“), die zahlreiche Organisationen (z.B. das

britische NHS) – einschließlich größere Firmen (z.B. Renault, Maersk, Saint-Gobain, TNT Express (FedEx)) und global agierende pharmazeutische Unternehmen (z.B. MSD, Reckitt Benckiser) – betreffen. Zirka fünf Wochen nach den ersten „WannaCry“-Attacken wurden größere Produktionsanlagen (z.B. Honda) von „WannaCry Nachwehen“ bis zur Betriebsunfähigkeit betroffen.

Ähnlich wie „WannaCry“ nutzen die jüngsten Schadprogramme und Schädlinge Schwächen von Vorgängerversionen von Windows® Betriebssystemen und Netzwerkdiensten (z.B. SMB). Und die Bemerkungen bezüglich der eigenen Update-Strategien haben sich nach wie vor nicht geändert und ignorieren weiterhin die Komplexität von Industrie- und Echtzeit-Systemen und der damit verbundenen Einschränkungen.

Die Industrie sollte sich darauf einstellen, dass solche Angriffe in Zukunft sicher Bestandteil des täglichen Geschäfts werden.

Es ist offensichtlich, dass ein solcher Cyberkrieg nicht zu gewinnen ist; nur einzelne Kämpfe können vorübergehend gewonnen werden, die niemals zukünftige Erfolge voraussetzen.

Der Autor dankt Robert (Bob) McDowall, Wolf Geldmacher, Philip (Phil) Burgess, Didier Gasser, Pascal Benoit, Philippe Lenglet, Ulrich-Andreas Opitz, Keith Williams, François Mocq und Wolfgang Schumacher für die hilfreichen und wertvollen Kommentare und Bemerkungen während der Vorbereitung dieses Artikels.

#### Referenzen

- <sup>1</sup> In der Zwischenzeit – Ende Juni 2017 – haben Attacken auf Basis von (Not)Petya und GoldenEye verschiedenen Organisationen – einschließlich sogenannten „Global Players“ – schwere Schäden zugefügt.
- <sup>2</sup> Siehe <http://www.ubergizmo.com/2017/05/wannacry-victims-mostly-running-windows-7/>
- <sup>3</sup> OLE: Object Linking and Embedding
- <sup>4</sup> Siehe: Get Windows 10 "update"
- <sup>5</sup> <https://support.microsoft.com/en-US/help/4012982/the-processor-is-not-supported-together-with-the-windows-version-that>
- <sup>6</sup> In der Zwischenzeit wurde die Situation noch verworrener, da diese Einschränkung – mindestens vorübergehend – scheinbar zurückgenommen wurde. Aufgrund einer fehlenden klaren Aussage von Microsoft zu dieser Einschränkung ist es für die Industrie wirklich schwierig, zuverlässige Support-Pläne zu erarbeiten.
- <sup>7</sup> Nicht-standard-konforme Implementierungen auf Basis von Chrome oder Edge gefährden die langfristige Unterstützung von web-basierten Benutzerschnittstellen. Eine strikte Konformität mit dem W3C-Standard, auf Basis von HTML5, würde die Lebensdauer der Benutzerschnittstelle sichern. Firefox und Vivaldi könnten für die Durchführung der Funktionstests (OQ) von solchen Benutzerschnittstellen sinnvoll eingesetzt werden.
- <sup>8</sup> Gemäß einer Untersuchung von Touche Ross.
- <sup>9</sup> Selbst aktualisierte Antivirus-Software sind nicht in der Lage, Ransomware zuverlässig zu erkennen.
- <sup>10</sup> Siehe <http://www.zdnet.com/article/windows-as-a-service-means-big-painful-changes-for-it-pros/>

## 10. Offizielle GAMP® 5 Konferenz

5.-6. Dezember 2017  
Dorint Kongresshotel, Mannheim



### Schwerpunktt Themen:

- GAMP® Guide: Records and Data Integrity
- GAMP® Good Practice Guide: IT Infrastructure
- Serialisierung

### Konferenzen am 7. Dezember: GAMP®-Konferenz Datenintegrität GAMP® GCP Konferenz

Eine Gemeinschaftsveranstaltung von ISPE, APV, Concept Heidelberg und VDI/VDE-GMA



GAMP® is a registered trademark of the International Society for Pharmaceutical Engineering Inc. and is used herein with their permission.

[www.gamp-dach.de](http://www.gamp-dach.de)



GAMP® Guide: Records and Data Integrity

Jeder Teilnehmer erhält ein elektronisches Exemplar der deutschsprachigen Übersetzung des Guides



# Serialisierung - Welche Rolle spielt die QP?



Autor:



**Dr. Afshin Hosseiny**

... hat über 20 Jahre Erfahrung in der Pharmaindustrie – zunächst in Analytical Services, später in der Qualitätssicherung. Heute ist er Geschäftsführer von **Tabriz Consulting** und Chairman der **European GDP Association**.

Die Arzneimittelfälschungsrichtlinie wurde als Reaktion auf die zunehmende Besorgnis im Markt entwickelt – nachdem entdeckt wurde, dass gefälschte Arzneimittel mit potenziellen Risiken für Patienten unbefugt verkauft und geliefert worden waren. Die am 1. Juli 2011 veröffentlichte Richtlinie zum Schutz vor gefälschten Arzneimitteln (Falsified Medicine Directive – FMD; Directive 2011/62/EU) hat strengere Regeln eingeführt, um den Schutz der öffentlichen Gesundheit mit neuen harmonisierten Maßnahmen zu verbessern. Damit sollte sichergestellt werden, dass die in der EU gelieferten Arzneimittel sicher sind und der Handel mit Arzneimitteln streng kontrolliert wird. Diese Richtlinie führte mehrere Kontrollmaßnahmen ein, einschließlich obligatorischer Sicherheitsmerkmale auf der Außenverpackung der Arzneimittel, die über einen delegierten Rechtsakt detailliert beschrieben werden sollten.

Der delegierte Rechtsakt (Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161), der neben den Sicherheitsmerkmalen festlegt, wie die Echtheit der Arzneimittel überprüft werden sollte und von wem, wurde am 9. Februar 2016 vom Europäischen Parlament und vom Rat veröffentlicht.

Die delegierte Verordnung gilt ab dem 9. Februar 2019. In anderen Worten: die pharmazeutische Industrie ist gesetzlich verpflichtet, die Umsetzung dieser Verordnung am oder vor dem 9. Februar 2019 zu gewährleisten.

Während die Richtlinie und der delegierte Akt mehrere Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln eingeführt haben, liegt der aktuelle Schwerpunkt auf der Umsetzung von zwei wichtigen Features: fälschungssichere Verschlüsse und der Einführung eines 2D-Barcodes zur Überprüfung der Echtheit jeder Einheit in der Lieferkette. Mit diesen Merkmalen soll sichergestellt werden, dass nur rechtmäßige Arzneimittel in der gesamten Europäischen Union gehandelt und vertrieben werden.

Mit der verbleibenden kurzen Zeit für die Umsetzung und zur vollständigen Einhaltung der Vorschriften, wird der Manipulationssicherheit der Packungen sehr wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Das ist teilweise darin begründet, dass manipulationssichere Merkmale eher veraltet und der pharmazeutischen Industrie sehr gut bekannt sind. Der gesamte Fokus liegt vielmehr auf der Überprüfung und Rückverfolgbarkeit jeder einzelnen Packung auf den ursprünglichen Hersteller. Anfang 2009 wurden von einer Gruppe von großen pharmazeutischen Unternehmen, die von der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) unterstützt wurden, verschiedene Optionen ausgewertet. Das Ergebnis führte zu einer Empfehlung für die Verwendung von 2D-Barcode auf Einzelpackungen, um die regulatorischen Erwartungen wie in der Arzneimittelfälschungsrichtlinie beschrieben, zu erfüllen.

Während es die Technologie für die Erzeugung, Anwendung, das Lesen und die Überprüfung der 2D-Barcodes schon seit vielen Jahren gibt und beispielsweise in der Lebensmittelindustrie weit verbreitet ist, stellt sie für die Pharmaindustrie eine neue Herausforderung dar. Darüberhinaus sind die Sicherheitsmaßnahmen, die zur Sicherstellung der Datenintegrität auf den einzelnen Packungen in der gesamten Lieferkette erforderlich sind, sehr komplex und erfordern umfangreiche und komplizierte Kontrollsysteme. Daher ist die Implementierung des Serialisierungssystems für die Unternehmen sehr anspruchsvoll und erfordert vor dem Live-Betrieb eine geeignete Auswahl, ein geeignetes Design und die entsprechende Validierung bzw. Qualifizierung von Geräten, Software und des Prozesses.

Welche Aktivitäten und Systeme müssen also an einem Produktionsstandort entwickelt und umgesetzt werden, um die volle Compliance zu ermöglichen?

- Entwicklung, Design, Implementierung der 2D-Barcodes auf allen Produktetiketten und Kartons (wo vorgeschrieben)
- Änderungen der Produktverpackungen, um für jede Verpackung ein manipulationssicheres Merkmal ein-

### Key Words

- Arzneimittelfälschungsrichtlinie
- Sicherheitsmerkmale
- Fälschungssichere Verschlüsse
- 2D-Barcodes
- Manipulationssicherheit
- Datenintegrität
- Serialisierungssystem
- Chargenzertifizierung
- Verifizierungscode

zuführen

- Einreichung von Variations und der Genehmigung der neuen Etiketten und Packungen
- Physikalische Änderungen an der Verpackungsmaschine und sehr wahrscheinlich neue Geräte
- Auswahl eines geeigneten Anbieters, um das Softwarepaket zur Erstellung von eindeutigen Barcodes, Verwalten von Ausschuss, Nachbesserungen, Rücksendungen, Qualitätskontrolle und natürlich Produktrückrufen bereit zu stellen, zu installieren und zu validieren
- Entwicklung von Spezifikationen, Auswahl, Kauf, Installation und Validierung von Online-Drucksystemen und Verifikationsgeräten, um sicherzustellen, dass jeder Barcode korrekt gedruckt wird und bei der Geschwindigkeit der Verpackungsmaschinen lesbar ist
- Einbindung der Software in das bestehende Warenwirtschaftssystem, um die Lieferung der Produkte an die bestätigten Kunden zu gewährleisten
- Einführung der Möglichkeit, Materialien im Lager des Standorts und der Lieferkette des Unternehmens zurück zu verfolgen
- Bereitstellung des Zugriffs auf die zentrale Datenbank mit geschultem Personal, um sicherzustellen, dass jede Charge korrekt dem gewünschten Markt zugewiesen wird und die Änderungen an der Datenbank vorgenommen werden, wenn dies erforderlich ist. Die Neuweisung einer Charge von einem Mitgliedstaat zu einem anderen kann z.B. nur durch den Zulassungsinhaber erfolgen.

Die sachkundige Person (Qualified Person, QP), die für die Chargenzertifizierung für die Freigabe verantwortlich ist, muss bei allen oben genannten Aufgaben eine Schlüsselrolle spielen. Dazu gehören auch die Einbindung bei der Entwicklung der Spezifikationen, der Festlegung der Validierungskriterien und der Prüfprotokolle, um die laufende Einhaltung der Anforderungen zu gewährleisten. Die Verwaltung der Änderungen, der Abweichungen und Reklamationen, die nach der Umsetzung der Verifizierungs-codes auftreten, sind eine zusätzliche Herausforderung für die QP. Es besteht kein Zweifel daran, dass dies drastische Änderungen mit sich bringen wird. QPs sollten sich darauf einstellen, um sich sowohl den technischen als auch den betrieblichen Herausforderungen zu stellen und ggf. risikobasiert Entscheidungen zu treffen. Die QP sollte auch eine Schlüsselrolle bei der Vorbereitung des Standort-Teams und insbesondere des QA-Personals haben, um detaillierte Betriebsabläufe zu entwickeln und die Ausbildung aller Beteiligten zu managen. Es gibt keinen Zweifel daran, dass es Anfangsschwierigkeiten geben wird. Aber mit einer guten Planung und laufenden Überwachung von Problemen werden die Vorteile des neuen Prozesses in der gesamten Lieferkette und zum Nutzen der Patienten genauso wie der Pharmaindustrie realisiert werden.



## Qualified Person Forum 2017

Budapest, 30 November – 1 December 2017

With three Pre-Conference Sessions  
on 29 November 2017:

- Specific Requirements for IMPs –
- The QP in special Areas: ATMPs, Radiopharmaceuticals, Blood and Blood Products –
- The QP in Contact with the Inspectorates and Authorities –

### Speakers from Authorities, Inspectorates and Societies:

- Mark Birse, *MHRA*
- David Cockburn, *formerly EMA*
- Dr Rainer Gnibl, *Government of Upper Bavaria*
- Mag.pharm. Andreas Kraßnigg, *Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)*
- Mag. Dr Christina Meissner, *Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)*
- Gillian Renouf, *Royal Pharmaceutical Society QP Assessment Panel*
- Matthew Scherer, *FDA*
- Dr Pieter Vankeerberghen, *famhp*

### Speakers from the Industry:

- Ørjan Apeland, *Norsk Medisinsk Syklotronsenter*
- Justin Barry, *Midatech*
- Richard M. Bonner, *Chairman of the EQPA, form. with Eli Lilly*
- Sean Brennan, *Shire Pharmaceuticals*
- Gabriella Cipra, *Eurozyto*
- Dr Susanne Ding, *Boehringer Ingelheim*
- Walid El Azab, *Steris*
- Gerald Finken, *Clinical Supplies Management*
- DI Georg Göstl, *Shire*
- Dr Afshin Hosseiny, *Tabriz Consulting*
- Dr Ulrich Kissel, *EQPA*
- Cristina De Simoni Klitgaard, *Novo Nordisk*
- Aidan Madden, *FivePharma*
- Sue Mann, *Sue Mann Consultancy*
- Dr Eric J.M. Meier, *Novartis*
- Dr Rolf Ratke, *AbbVie*
- Dr Bernd Renger, *Immediate Past Chairman of the EQPA*
- Christiaan Rijkssen, *Lonza*
- Birgit Schultz, *Novo Nordisk*
- Niina Taylor, *Pfizer*
- Brenda Van Assche, *Janssen*
- Philippe Van der Hofstadt, *Clinical Supplies Management (CSM)*



Find out more at  
[www.qpforum.org](http://www.qpforum.org)

# Technische & Regulatorische Entwicklungen in der Pharma-Industrie



Sterile Arzneiformen und deren GMP-gerechte Herstellung standen erneut im Mittelpunkt des 19. Pharma-Kongresses Ende März in Düsseldorf/Neuss. Vor dem Hintergrund der Revision des Annex 1 des EU GMP-Leitfadens, dessen erster offizieller Entwurf noch diesen Sommer erwartet wird, behandelten die Beiträge die aktuellen regulatorischen Entwicklungen und deren mögliche Konsequenzen auf die pharmazeutische Herstellung.

dem Hintergrund der Schwachstellen im bisherigen EU GMP Annex 1.

Für die Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society (PHSS) geht es in erster Linie darum, neue Technologien zu berücksichtigen und Mehrdeutigkeiten und Unklarheiten zu beseitigen. PHSS-Chairman James Drinkwater erinnerte daran, dass es seit der ersten Publikation 1972 zwar mehrere kleinere Revisionen des Dokuments gab, aber nie eine umfassende Neuformulierung. Seine Gegenüberstellung des aktuellen EU GMP Annex 1 mit dem WHO Annex 6 (GMP for sterile pharmaceutical products) verdeutlichte, dass in dem deutlich jüngeren WHO Papier schon eine Vielzahl von Punkten adressiert sind, die im EU GMP Annex 1 fehlen. Besonders im Hinblick auf das Umgebungsmonitoring detaillierte er die Erwartungen der PHSS anhand von zwei Fallstudien.

Dr. Friedrich Haefele von Boehringer Ingelheim in Biberach betrachtete die aktuellen und zukünftigen Anforderungen an den Reinraum und an Barriere-Systeme. Im Kern sind es seiner Ansicht nach fünf Forderungen, die in die Annex 1 Revision übernommen werden sollten:

- Die ISO 14644 als Basis für die internationale Angleichung der Vorgaben an die Reinraum-Qualifizierung
- Die Streichung des 5µm Kriteriums für Partikel bei der Reinraumklassifizierung
- Stärkere Betonung der Isolatortechnologie in der aseptischen Herstellung und kontinuierliche Verbesserungen bei Räumlichkeiten und Prozessen
- Die internationale Harmonisierung und damit verbunden auch der Revisionsbedarf anderer wichtiger Guidelines
- Intensivierung in Richtung MRAs (Mutual Recognition Agreement).

Arjan Langen von MSD formulierte aktuelle Schwachpunkte und damit verbunden

**Autoren:**



**Dr. Robert Eicher**

... ist seit 2006 bei CONCEPT HEIDELBERG und hier Fachbereichsleiter für den Themenbereich Pharmatechnik.



**Dr. Andreas Mangel**

... kam 1995 als Fachbereichsleiter zu CONCEPT HEIDELBERG, wo er für die Themenbereiche (Steril)produktion und Computervalidierung verantwortlich ist.

Schon in seinem Key-Note-Vortrag ging Jörg Zimmermann von Vetter Pharma-Fertigung auf aktuelle Trends bei sterilen Arzneiformen ein. Die weltweite demografische Entwicklung, die zunehmende Individualisierung von Behandlungen, aber auch Änderungen (Einsparungen) in den nationalen Gesundheitssystemen haben letztlich erheblichen Einfluss auf die Behandlung von Patienten mit Arzneimitteln. Er verdeutlichte die daraus resultierenden Anforderungen an parenterale Arzneimittel. Aktuelle Schlagworte wie genauere Dosierung, Patientensicherheit oder Patienten-Compliance unterlegte er mit aktuellen technologischen Entwicklungen bei Applikationssystemen.

Dem Motto „Betreiber berichten für Betreiber“ treu bleibend wurden in den Konferenzen des Pharma-Kongresses die aktuellen Trends wieder anhand vieler Fallbeispiele vermittelt – u.a. von Ferring, GSK Vaccines, MSD, Octapharma, Vetter Pharma-Fertigung, Pfizer, Roche und Janssen.

**Stand der Annex 1 Revision**

Der aktuelle Stand der EU GMP Annex 1-Entwicklung stand im Mittelpunkt der Konferenz „Regulatory Trends – Revision of EU GMP Annex 1“. Inspektoren stellten erste Informationen zu den bevorstehenden Änderungen zur Diskussion. Dem gegenüber formulierten Industrievertreter Ihre Erwartungen, auch vor

**Key Words**

- Annex 1 Revision
- Isolator
- RABS
- Reinraumtechnik
- Umgebungsmonitoring
- Kontinuierliche Produktion
- Herstellung von Water for Injection (WFI)

seine Erwartungen an die bevorstehende Revision bzgl. Media Fills:

- „Die Prozesssimulation sollte das routinemäßig durchgeführte aseptische Herstellungsverfahren möglichst weitgehend simulieren und alle kritischen aufeinanderfolgenden Herstellungstufen umfassen. Es sollte ebenfalls alle Eingriffe, die bekanntermaßen während der normalen Produktion auftreten, sowie worst-case-Situationen berücksichtigen“. Hierzu sollten detaillierte Informationen zu den worst-case-Situationen in Bezug auf den Prozess, das Personal, Interventionen, Standzeiten und mehrtägigen Prozesssimulationen vorgegeben werden
- Bislang fokussierten die Anforderungen insbesondere auf das aseptische Abfüllen; es fehlen aber Hinweise auf Prozesssimulationen in früheren Prozessstufen
- Es sollten Vorgaben in Hinblick auf ein 4-Augen-Prinzip, auf Videoaufnahmen und auf QA-Oversight Aspekte aufgenommen werden
- Es sollten Regeln genannt werden, wann eine Prozesssimulation abgebrochen werden kann und
- Es sollten Hinweise auf die Prozesssimulation bei geschlossenen Systemen aufgenommen werden.

### Kontinuierliche Herstellung

Wendy Zwolenski Lambert von Novartis, die bei der Konferenz „Continuous Manufacturing“ die efpia vertrat, stellte ihre Sicht zur Zukunft der „Kontinuierlichen Herstellung“ dar. Die efpia, die als europäischer Dachverband der nationalen Verbände forschender Pharmaunternehmen Industrie und Behörden zusammenbringt, hat eine technische Expertenfachgruppe gebildet, um ein ICH-Dokument zu erarbeiten. Nach deren Auffassung wird das Thema in der gegenwärtigen Guideline-Landschaft nicht ausreichend thematisiert. „Konti“ würde zwar durch z.B. die FDA gepuscht, und auch aus EU-Ländern gebe es positive Signale. Dennoch hat die Industrie die Befürchtung, dass es andere Länder geben wird, die bei dieser Entwicklung nicht mitziehen. Dies könnte z.B. zwei Zulassungen erforderlich machen (kontinuierlich und chargenweise), was äußerst unpraktikabel und sehr teuer wäre. So wären auch zwei Produktentwicklungen notwendig, zwei verschiedene Equipment-parks und zwei verschiedene Produkt-Life-Cycles. Die efpia hat daraufhin als ersten Schritt 26 ihrer Mitgliedsfirmen befragt, um die Themen mit größter Brisanz in Bezug auf Conti-Produktion festlegen zu können. Im Ergebnis standen ganz vorn: Allgemein Definitionen, Chargen-Definition, Prozess-Validierung und Zulassungs-(CTD)-Inhalt. Aber auch Data-Management schaffte es auf die Liste. Im-

merhin erzeugen kontinuierliche Prozesse, die in der Regel auch mittels PAT-Systemen kontinuierlich überwacht werden, eine riesige Menge an Daten. Gerade in Zeiten, in denen das Thema Daten-Integrität bei Behörde und Industrie im Fokus steht, gut nachvollziehbar.

Mit einem Frage&Antwort-Dokument will die Organisation gerade in der Anfangsphase, in der noch Erfahrungen gesammelt werden und sich Technologien schnell verändern, flexibel reagieren bzw. das Dokument einfacher erweitern können. Erst in einem späteren Schritt soll es dann möglicherweise in eine Guidance übertragen werden. Das Papier soll sowohl kontinuierliche Prozesse in der Wirkstoff- und Fertigarzneimittelherstellung als auch Zulassungs- und GMP-Aspekte behandeln. Diese Entwicklung zeigt in jedem Fall, dass das Thema continuous manufacturing in der (europäischen) Pharma-Industrie angekommen ist und dass das Interesse kontinuierlich wächst.

Auch Pfizer verfügt im Bereich „Konti“ bereits über einige Erfahrung, wie Daniel O. Blackwood, Leiter des Pfizer PCM&M Programms in den USA, in seinem Vortrag berichtete. Er zeigte, wie ein risikobasierter Ansatz aussehen kann und verdeutlichte anhand konkreter Zahlenbeispiele, wie Pfizer solche Analysen durchgeführt hat. Dies beinhaltete auch die Ergebnisse aus 19 Läufen bei verschiedenen Prozessbedingungen, welche in einem DoE festgelegt worden waren. Besonders beeindruckend war hierbei, dass all diese Experimente dank kontinuierlicher Fahrweise in nur zwei Tagen durchgeführt werden konnten. „The bottleneck now is analytics“ stellte Daniel Blackwood fest, eine Aussage, die auch von anderen Sprechern geteilt wurde.

Global Player Janssen Pharmaceutica verfügt über drei Plattformen zur kontinuierlichen Produktion an Standorten in Puerto Rico, Italien und Belgien. Auf der Anlage

in Puerto Rico, so Lawrence de Belder, Senior Principal Engineer Continuous Manufacturing, in seiner Fallstudie, wird momentan schon ein HIV Medikament produziert, das zuvor chargenweise hergestellt wurde und auch so zugelassen war. Auf Nachfrage erläuterte er, dass für diese Umregistrierung keine Bio-äquivalenzstudien notwendig waren, sich das aber sicher nicht auf alle Medikamente übertragen ließe, sondern für jeden Fall gesondert betrachtet werden müsse. Die Zulassung eines kontinuierlich hergestellten Produkts kann seiner Auffassung nach sogar schneller laufen als bei einer herkömmlichen Chargenfertigung.



## Seminar-empfehlungen

### Planung und Qualifizierung eines Pharmawasser-Systems (PT 9)

17./19. Oktober 2017  
Heidelberg

### GMP-Basis-Training Technik (PT 28)

26./27. Oktober 2017  
Heidelberg

Weitere Seminare unter [gmp-navigator.com](http://gmp-navigator.com)

### Pharma-Kongress 2018

24./25. April 2018  
Düsseldorf/Neuss  
[www.pharma-kongress.de](http://www.pharma-kongress.de)

### Reconstruction and Upgrading of GMP Facilities

Im Auftrag der ECA Academy  
24.-25. Oktober 2017  
Wien

### Single-Use Systems for Sterile & Biotech Applications

Im Auftrag der ECA Academy  
25.-26. Oktober 2017  
Wien

**Der Pharma-Ingenieur**  
6-Tage-Intensivseminar zu Engineering, GMP und Technik

Block I:  
23.-25. Januar 2018, Heidelberg  
5.-7. Juni 2018, Mannheim  
23.-25. Oktober 2018, Heidelberg

Block II:  
19.-21. September 2017, Mannheim  
11.-13. März 2018, Mannheim  
18.-21. Juni 2018, Mannheim

**Lerninhalte Block I**

- Lineierung der regulatorischen Anforderungen in der Praxis
- Qualitätsmanagement in der Pharmatechnik
- GMP-gerechte Anlagenbau
- Qualitätsmanagement (ICH Q10 über ICH Q9, ICH Q12)
- Validierung & Prozessüberwachung
- Inbetriebnahme (IQ) Aspekte im kontinuierlichen

**Lerninhalte Block II**

- Pharmazeutische Verfahren für Herstellungsprozess
- Reaktions- und Prozessmanagement
- Zusammenhänge und Grenzgebiete
- Mikrobiologie und Sterilitätsverluste
- Medienhygiene
- Pharma-Engineering
- Projektmanagement bei Pharmaprojekten

Die Seminare sind besetzt. Sie können sich für die Teilnahme an den Semina- ren anmelden. Die Seminare können nur über die Website [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com) angemeldet werden.

**Dozenten:**

- Dr. Hans Joachim Anders, Anwalt/Pharmarecht
- Ulrich Barber, Pharma
- Dr. Norbert Dünner, ICH
- Holger Fabritz, Pharma
- Nikolaus Fenzl, Technische Universität Deggendorf
- Klaus Frenschel, Pharmatechnik
- Markus Hoffmann, Pharma
- Oliver Pütz, Pharma
- Stephan Reuter, Pharma
- Hermann Schilling, Pharma
- Dr. Harald Stahl, Pharma
- Dr. Martin Wösch, Pharma

[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

Während Pfizer die Anlagen weltweit in Entwicklung und Produktion vereinheitlichen möchte, geht man bei Janssen einen anderen Weg und versucht, für die verschiedenen Anwendungsfälle die jeweils optimale Konfiguration zu entwickeln. Janssen hat auf höchster Ebene die Entscheidung getroffen, neue OSD-Produkte nur noch in kontinuierlicher Herstellungsweise zu entwickeln, so de Belder. Eine Aussage, die sich beim Publikum erst einmal setzen musste.

### Neue Technologien & Trends

Den Fallstudien zu kontinuierlicher Produktion folgten am zweiten Konferenztag weitere technologische Neuerungen und Trends bei Arzneimitteln. Neben dem 3D-Druck von Arzneimitteln, vorgestellt durch Prof. Stephen Hilton von der Universität London, berichtete Dr. Stefan Henke, Geschäftsführer von Lohmann Innovative Injektionssysteme (IIS) in seinem Vortrag über zwei neue Ansätze, um Arzneimittel ohne Nadel durch die menschliche Haut in den Körper zu transportieren.

Treiber hinter diesen Arbeiten ist zum einen die Tatsache, dass von den ca. 7.000 bekannten Arzneistoffen lediglich ca. 30 durch passiven Transport (wie in transdermalen Systemen verwendet) durch die Haut gebracht werden können. Andererseits hat ein signifikanter Anteil der Menschen explizit Angst vor Injektionsnadeln – in der Gruppe der Kinder liegt dieser Anteil bei schätzungsweise 50%. Ein weiterer Nachteil von Injektionsnadeln ist das Risiko von Stichverletzungen vor allem für medizinisches Fachpersonal.

Als erstes System wurde eine Spritze vorgestellt, die einen Flüssigkeitsstrahl mit hohem Druck durch die Haut injiziert. Hier tritt ein vermindertes Schmerzempfinden auf, da die Flüssigkeitsmengen gegenüber konventionellen Spritzen deutlich reduziert werden können. Aktuell stehen Systeme für 100 und 500 µl zur Verfügung. Durch Anpassung kann für jedes Medikament ausgewählt werden, wie tief dieses in die Haut injiziert werden soll. Dies kann an einem Simulator mit Hautmodell einfach simuliert werden. Es liegen inzwischen sowohl praktische Ergebnisse aus Tierversuchen als auch erste Ergebnisse aus Humanversuchen mit einem monoklonalen Antikörper vor.

Beim zweiten gezeigten System wurden Mikro-Nadeln verwendet, die sich in weniger als 10 Minuten in der Haut komplett auflösen. Diese Nadeln sind jeweils 600 µm lang und zu Feldern von 600 pro cm<sup>2</sup> auf flexible Träger aufgebracht. Die Applikation ist vollkommen schmerzfrei. Das

System scheint ideal für die Applikation von Impfstoffen geeignet zu sein. Erstens werden hier nur kleine Wirkstoffmengen benötigt (was eine Limitation des Systems darstellt) und zweitens wird der Impfstoff hier in die äußersten Hautschichten eingebracht, wo die höchste Dichte an Immunzellen herrscht.

### Aktuelle Bau- und Umbauprojekte

Um aktuelle Bau- und Umbau-, aber auch Technologie-Projekte, ging es bei der 19. Auflage der Pharmatechnik-Konferenz. Dr. Alexander Herrmann (Director USP Clinical Supply Center bei Roche Diagnostics in Penzberg) erläuterte den geglückten Umbau des Clinical Supply Centers, in dem biopharmazeutische Wirkstoffe für klinische Studien hergestellt werden, sowohl mit 1000L als auch 250L Fermentern, Ernte und Aufreinigung. Um dem aktuellen Stand der Technik zu entsprechen, wurden USP- und DSP-Bereich (Upstream und Downstream) getrennt. Daneben wurde auch die Kapazität der Fermentation von 1000 auf 2000L erhöht. Bei diesem klassischen Bauen-im-Bestand-Projekt in einem Gebäude aus dem Jahre 1986 mit vier Stockwerken plus Untergeschoss kam erschwerend hinzu, dass es sich um eine Multipurpose Plant handelt, in der sowohl eukaryotische Zellen wie auch Bakterien in der Fermentation gehandelt werden müssen. Und die Pläne waren natürlich nicht auf Stand, so Dr. Herrmann. Er erläutere die Projektphasen vom Anbau: um das neue USP-Equipment unterzubekommen, mussten z.B. die Fassaden geöffnet werden. Unvorhergesehen dagegen war die üble Überraschung beim FAT des Kessels – der äußere Doppelmantel entsprach nicht der Spezifikation. Und auch hinsichtlich der Statik hatte man etwas anderes erwartet. Hier mussten zusätzliche Stützen im Untergeschoss eingezogen werden. Gut funktioniert hingegen hat der Umschluss der Reinstmedien. Diese wurden während der beiden Wartungs-Shutdowns vorgenommen. Wichtig hierbei: neue Loops im Verteilsystem

wurden erst nach erfolgreicher Qualifikation geschlossen, davor wurde in den Verwurf gefahren. Das Budget von 19,4 Millionen konnte knapp unterschritten werden. Insgesamt wurden 38.000 Stunden auf das Projekt verbucht, die Hälfte jeweils intern und extern. Als Planungsfirma unterstützte M&W. Dr. Herrmann riet abschließend, das Projekt nie zu früh zu übernehmen, auch wenn die Projektleitung schon von „fast fertig“ spricht. Auch die mehrfachen Wechsel der Leitung im Projekt waren nicht förderlich und sollten vermieden werden.

### Herstellung von WFI

Zum Thema Pharmawasser stellte Klaus Feuerhelm, GMP-

Inspektor der Leitstelle Arzneimittelüberwachung Baden-Württemberg, die neuen Möglichkeiten der Herstellung von WFI durch andere Verfahren als durch die Destillation vor. Hinweise und Angaben im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) und im Q&A Dokument der EMA (Draft-Version) waren die zentralen Bestandteile seines Vortrags.

Die neue Monographie des Europäischen Arzneibuchs macht hinsichtlich des Anlagendesigns keine konkreten Angaben. GMP-Aspekte werden nicht angesprochen. Diese sollten deshalb seiner Meinung nach in anderen Dokumenten geregelt werden. In diesem Zusammenhang wird immer wieder auf die Revision des EU-GMP Annex 1 verwiesen. Der momentan noch nicht öffentliche Entwurf des neuen Annex 1 gibt hierzu allerdings wenig Hoffnung.

Der erste wichtige Hinweis bezog sich auf die in der Monographie noch vorgenommene Änderung im Vergleich zur Draft-Version. Hier heißt es in der Monographie zur Herstellungsmethode: „*by a purification process that is equivalent to distillation.*“ Damit wird die Herstellungsmethode nicht mehr auf die Umkehrosomose fixiert. Zwar wird die Umkehrosomose als mögliche Variante im Folgenden beschrieben. Aber letztendlich bleibt es dem Betreiber überlassen, hier auch andere Methoden einzuführen. Dadurch wird der Stand von Wissenschaft und Technik nicht behindert. Auf der anderen Seite birgt diese großzügigere Formulierung auch Risiken in sich, sagte der GMP Inspektor. Im Weiteren ging er auf das Q&A Dokument (Draft) der EMA ein, für das die Kommentierungsfrist seit November 2016 abgelaufen ist. Dieses Dokument, für das bisher noch keine finale Version vorliegt, gliedert sich in zwei Teile:

- Part I Production of WFI by non-distillation methods – reverse osmosis
- Part II Biofilms and control strategies

Das Dokument, so Feuerhelm in seiner Vorstellung einiger Fragen und deren Kommentierung, versucht GMP-Aspekte zu erläutern. An einigen Stellen fänden sich allerdings Hinweise, die nicht ohne weiteres nachvollzogen werden könnten – wie beispielsweise:

*"Systems should be in place to test membranes routinely for any potential integrity breaches that could lead to a significant contamination event."*

Ein Integritätstest bei RO-Membranen ist momentan nicht möglich. Insofern macht diese Forderung keinen Sinn. Herr Feuerhelm betonte immer wieder, dass sich der wesentliche Inhalt des Dokuments um Biofilmbildung und Biofilmentfernung dreht. Hinweise zum Biofilm ziehen sich wie ein roter Faden durch das gesamte Dokument der EMA. Die Sanitisierung der Anlage wird neben dem Monitoring eine zentrale Rolle bei Inspektionen spielen. Und das Frage- und Antwortpapier enthält etliche Hinweise und Vorgaben zur Sanitisierung. Ein nicht ausreichendes Sanitisierungskonzept hat Konsequenzen für den Betrieb der Anlage. Folgender Hinweis im Q&A-Dokument wurde hervorgehoben:

*"The distribution and storage systems should be designed as to permit routine steam sanitisation along with routine chemical sanitization and in accordance with other good design practice to minimize areas of reduced flow."*

Das Material des Lager- und Verteilsystems sollte demnach eine Dampfsanitisierung und eine chemische Sanitisierung ermöglichen. D.h. es wird für das Lager- und Verteilsystem in der Regel eine Sanitisierung mit Dampf erwartet werden. An anderer Stelle wird aber auch auf Ozon verwiesen. Offensichtlich soll wohl auch im Routinebetrieb Ozon verwendet werden. Was eigentlich nur bedeuten kann, dass man den Lagertank kontinuierlich mit Ozon betreibt. Als Kontrollstrategie für die Biofilmbildung wird an verschiedenen Stellen des Dokuments auf zusätzliche mikrobiologische Schnelltests hingewiesen. Was das detailliert für Schnelltests sein sollen und mit welchen Frequenzen an welchen Stellen diese Schnelltests durchgeführt werden sollen, wird jedoch nicht beschrieben. Für den GMP-Inspektor bleiben viele Fragen offen oder werden nicht ausreichend beantwortet. Hierzu gehören beispielsweise folgende Fragen:

- Wie wird mit AP-Anlagen und HPW-Anlagen umgegangen, die zukünftig zur Erzeugung von WFI genutzt werden sollen?
- Wie viele TOC-Messstellen und Messstellen für die Leitfähigkeit sind notwendig?
- Es fehlen klare und detaillierte Vorgaben für das Routinemonitoring.
- Ist mit einem einheitliches Vorgehen der GMP-Inspektionen innerhalb von Deutschland bzw. der EU zu rechnen?

Im letzten Teil seines Vortrags ging Herr Feuerhelm noch auf Schwerpunkte im Rahmen von Inspektionen im Zeitraum 2016/2017 ein. Dazu gehörten insbesondere Sanitisierungskonzepte, Biofilmprevention, Kalibrierung und Umgang mit Daten/Datenintegrität.

Insbesondere das Thema Datenintegrität dürfte bei zukünftigen GMP-Inspektionen bei Wassersystemen eine wichtige Rolle spielen. Herr Feuerhelm nannte hierzu folgende Beispiele:

- Welche Daten bzw. Rohdaten mit GMP-Relevanz fallen an?
- Wie werden Daten dokumentiert?
- Hat man festgelegt, welche Meldungen dokumentiert werden müssen?
- Ist das Quittieren einer Meldung eindeutig Personen bzw. Benutzergruppen zuzuordnen?
- Wird die Meldehistorie gespeichert?
- Welche Daten werden wie lange aufbewahrt bzw. archiviert?

*Lesen Sie auch den Bericht über den Vortrag von Prof. Dr. Christa Schröder zu Industrie 4.0 in der Pharmaindustrie auf der Konferenz Technologien und Projekte. Diesen Bericht finden Sie in der letzten Ausgabe des GMP Journals.*

# GMP Handbücher • GMP Regelwerke



## AMG

Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048) geändert worden ist.

- Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm
- Umfang: 250 Seiten

Preis: € 28,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck € 20,-/Stck.

Anzahl



## Good Distribution Practice

Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice (GDP) of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01).

Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (Text von Bedeutung für den EWR) (2013/C 343/01).

- Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm
- 95 Seiten Inhalt

Preis: € 25,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 22,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck € 18,-/Stck.

Anzahl



## FDA cGMP Guide

21 CFR 210/211 cGMP Guide in Englisch. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 40 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



## EU-GMP Leitfaden inkl. Annexe 1-19

NEU: Annex 16

Paperback im praktischen Format 14 x 15 cm.

Preis: € 29,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 19,-/Stck.

Anzahl



## AMWHV

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV, zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung vom 28. Oktober 2014. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm.

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



## FDA Aseptic Guide inkl. der deutschen Übersetzung

Vollständiger Text der FDA Guidance for Industry „Sterile Drugs produced by Aseptic Processing“. Deutsche Übersetzung, u.a. von Klaus Haberer, Mitglied der PDA Task Force zur Kommentierung der FDA Guidance.

Paperback im praktischen Format DIN A 5, Umfang: 62 Seiten

Preis: € 99,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 89,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 79,-/Stck.

Anzahl



## ICH Q7 GMP für Wirkstoffe

mit Side-by-Side Gegenüberstellung und APICs How-to-do Document. Vollständiger Text der ICH Q7 GMP for APIs und Gegenüberstellung der Interpretation des Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm. Version 9, August 2016.

Preis: € 49,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 44,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 39,-/Stck.

Anzahl

**Wir bestellen hiermit verbindlich obige Artikel:**

Titel, Name, Vorname

Firma

Abteilung

Straße

PLZ/Ort

Telefon/Fax

E-Mail

Bitte senden Sie die Bestellung an: CONCEPT HEIDELBERG GmbH • Rischerstraße 8 • 69123 Heidelberg • Tel. (06221) 84 44-0 • Fax (06221) 84 44-34

Alle Preise zzgl. gesetzl. MwSt., Porto und Verpackung

ISSN 1863-6497