



Gute Herstellungspraxis Good Manufacturing Practice (GMP)

oder

Würdest Du Dein eigenes Produkt kaufen?

Inhalt



- Aus der Historie
- Rechtliche Grundlagen
- Gegenstand und Ziel der Richtlinien
- Qualitätssicherungssystem
- Personal
- Räumlichkeiten und Einrichtung
- Qualifizierung
- Hygiene
- Dokumentation, Anweisungen und Protokolle
- Verfahren und Validierung
- Ausgangsstoffe
- Änderungen und Abweichungen
- Freigabe
- Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

... aus der Historie- Warum GMP



Jahr 1901:

Kinder sterben an Tetanus nach einer Diphtherie Impfung: das Serum war kontaminiert (Ausgangsmaterial)



Historie 1937



Menschen sterben an toxischem Hustensaft: Diethylenglykol wurde aufgrund des Preises anstelle von Propylenglycol eingesetzt

Die Sulfanilamid-Katastrophe (Massengill-Katastrophe) ereignete sich 1937 in den USA, als 107 Menschen, darunter viele Kinder, nach der Einnahme des „Erkältungssaftes“ Elixir Sulfanilamide zu Tode kamen. Die leicht einzunehmende, wohlschmeckende Darreichungsform war besonders für Kinder gedacht. Ursache der Vergiftung war die süßliche, alkoholische Verbindung Diethylenglykol, die als Lösungsmittel in dem zusätzlich mit Himbeergeschmack aromatisierten Antibiotika-Sirup fungierte und überdies günstiger war. Vorgesehen war jedoch Propylenglykol!

1937 sah die Gesetzgebung in den USA noch keine ausreichende Toxizitätsprüfung vor einer Vermarktung eines Arzneimittels vor. So war zunächst auch unklar, ob der Wirkstoff Sulfanilamid oder Hilfsstoffe für die Vergiftungen verantwortlich waren.

Geldstrafe: \$26.000

1938 erließ in Folge der tragischen Katastrophe der Kongress der Vereinigten Staaten den Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

Historie 1960er



Anfang 1960 er:

Das Schlafmittel Thaliodomid (Contergan) führte zur Geburt von tausenden, schwer missgebildeter Kinder: Racemisches Gemisch mit fataler Wirkung eines Enantiomers (Design klinischer Studien)



Historie 1982



Jahr 1982:

Konsumenten von Tylenol (Paracetamol) sterben an Cyanid-Vergiftung:
Zersetzung bei Lagerung (Stabilitäts-Untersuchungen)



Um also alle dem vorzubeugen, gelten die GMP Regelungen!

Rechtliche Grundlagen

Deutschland



Arzneimittelgesetz (AMG)

Gesetzliche Grundlage für alles, was im Zusammenhang mit Arzneimitteln steht.

Stichworte:

- Definition Arzneimittel
- Herstellung
- Zulassung
- Klinische Prüfungen
- Abgabe
- Überwachung
- Haftung, etc.

Rechtliche Grundlagen

Deutschland



Bis 2006 Pharmabetriebsverordnung (PhBetrV) - heute AMWHV

...Verordnung über die Anwendung von GMP auf Betriebe ..., die Arzneimittel oder Wirkstoffe, ..., herstellen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen....

Stichworte:

- Qualitätssicherungssystem
- Personal
- Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Hygiene
- Herstellung
- Prüfung
- Freigabe
- Herstellung und Prüfung im Auftrag, etc.

... und was sagt Europa dazu?



EU-GMP - „Leitfaden für die gute Herstellungspraxis“

basierend auf Richtlinien (91/356/EWG ersetzt durch 2003/94/EG)

Stichworte:

- Qualitätssicherungssystem
- Personal
- Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Dokumentation
- Produktion
- Qualitätskontrolle
- Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag
- etc.

Leitfaden ist in AMG eingearbeitet und damit bindend, Inspektionen erfolgen auf Basis des Leitfadens

... und der Rest der Welt?



USA:

Codes of Federal Regulations (CFR) der Food and Drug Administration (FDA): **21CFR 210** und **21CFR211** („cGMP“)

USA, Europa und Japan:

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - z.B. die „Q7A“: *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*[#]

[#] Q7A ist mittlerweile Annex 18 der EU-GMP-Richtlinien

... und sonst?



Pharmaceutical Inspection Convention - amtlich, bindend *und*
Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - nicht amtlich,
Informationsaustausch

gemeinsame Abkürzung: **PIC/S**

Empfehlungen, z.B. "Recommendation on sterility testing"

European Pharmacopeia (*Ph.Eur.*):

- Methoden (validiert) für Ausgangsstoffe inkl. Wirkstoffe etc.
- generelle Informationen, Definitionen, etc.
- amtlich (im Gegensatz zur United States Pharmacopeia, USP, die
privatrechtlich betrieben wird)

Zusammen- fassung Richtlinien



Arzneimittelgesetz (AMG)

AMWHV (vor 2006 PharmBetrV)

EU-GMP-Leitfaden

Europäisches Arzneibuch (Ph.Eur.)

Codes of Federal Regulations der USA (cGMP) (= CFR)

ICH-Guidelines

Pharmaceutical Inspection Convention bzw. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)

Ziel



Grundlegendes gemeinsames Ziel aller Gesetze, Richtlinien, etc.:

- **Sicherheit**
- **Wirksamkeit**
- **Einheitlichkeit**

eines Arzneimittels

... wie wird dieses
Ziel erreicht?



Die „Säulen“ der Guten Herstellungspraxis:

- Qualitätssicherungssystem
- Personal
- Räumlichkeiten und Einrichtung
- Hygiene
- Herstellung
- Prüfung
- Dokumentation

- Herstellung und Prüfung im Auftrag
- Selbstinspektion
- etc.

= **Gesunder Menschenverstand (GMV) + Sachkenntnis**

Qualitäts- sicherungssystem



Das Produkt und dessen Qualität sind untrennbar miteinander verbunden
Qualitätssicherung heißt die *aktive* Beteiligung aller

Schlüsselfunktionen im System:

- **Herstellungsleiter**#

- **Kontrollleiter**#

Herstell- und Kontrollleiter delegieren, tragen aber Verantwortung

- **Qualitätssicherungs-Abteilung**

„unabhängige Instanz“, aber integraler Bestandteil des Systems, überwacht und kontrolliert (*Selbstinspektionen*), involviert in Bewertungen von Abweichungen und Änderungen, Review von Dokumenten, etc.

(mit 14. Novelle des AMG: nur noch *Qualified Person*, die sowohl für Herstellung als auch Kontrolle verantwortlich ist)

Personal



- ausreichende Anzahl
- entsprechende Ausbildung
- ständige Fortbildung und Schulung
- definierte Verantwortung

Räumlichkeiten und Einrichtung



Räumlichkeiten

- geeignet (Herstellung, Prüfung und Lagerung)
- ausreichend in Größe, Zugang, Reinigung

Nachweis: *Qualifizierung*

Einrichtung (Geräte, etc.)

- geeignet
- ordnungsgemäße Funktion während gesamter Nutzung (richtig, reproduzierbar, robust)

Nachweis: *Qualifizierung bzw. Validierung*

Qualifizierung



Design-Qualification (DQ):

Was benötige ich?

Installation-Qualification (IQ):

Habe ich erhalten was ich bestellt habe? Funktioniert es?

Operational-Qualification (OQ):

Funktioniert es ordnungsgemäß?

Performance-Qualification (PQ):

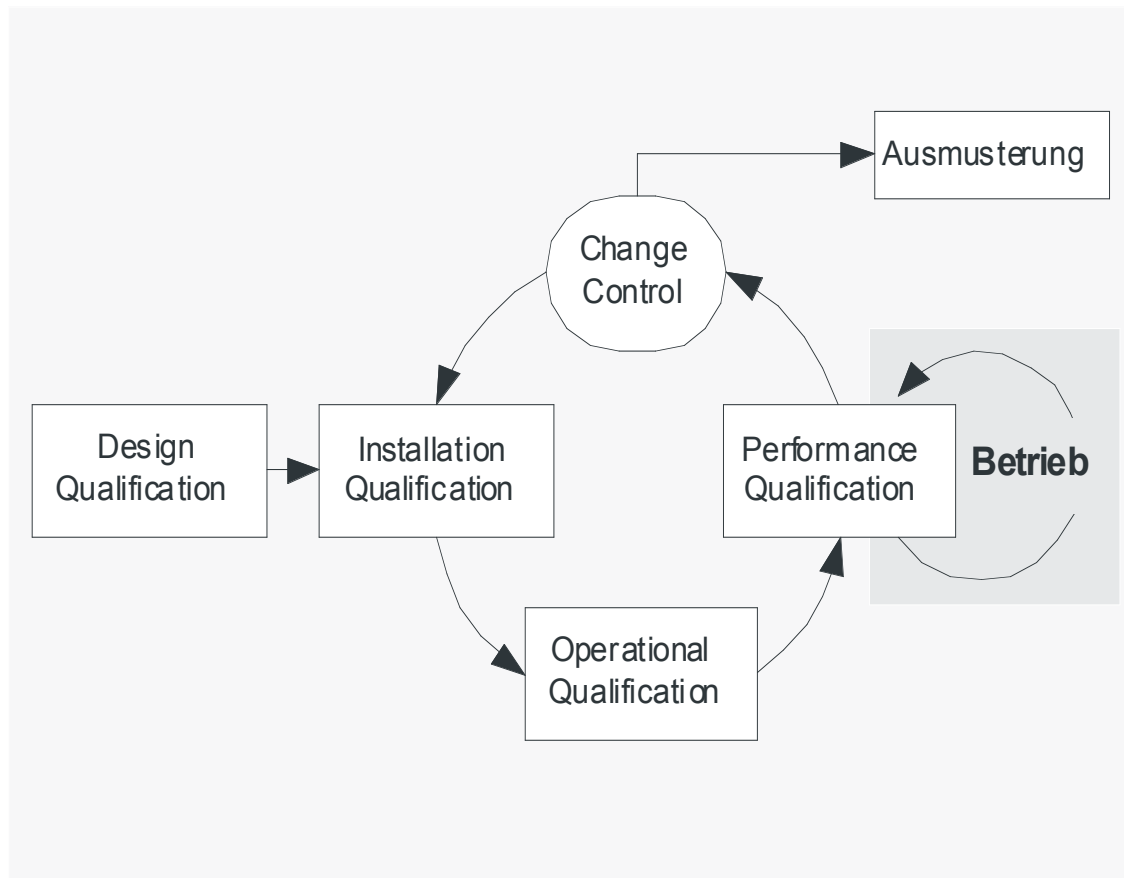
Funktioniert es ordnungsgemäß unter den Einsatzbedingungen?

Voraussetzung für eine Validierung ist die Qualifizierung der Systembestandteile (Geräte, Ausrüstung, etc.)

Qualifizierung



kurzes Schema



Hygiene



regelmäßige Reinigung und Desinfektion von Verfahren und Geräten

Verantwortung: Hygienebeauftragter, Sicherheitsbeauftragter

Hygieneprogramm regelt:

- Verhalten
- Schutzkleidung
- Reinigungsarbeiten und Intervalle
 - Desinfektion
 - Müllentsorgung

Herstellung und Prüfung,



Dokumentation - Übersicht

- **standardisiert:** Herstell- bzw. Prüf-Anweisung, SOPs
- **nachvollziehbar:** Herstell- und Prüf-Protokoll
- **state of the art:** Revisionen
- **geeignet:** Verfahren - Herstellung, Reinigung, Virussicherheit, etc. (Validierung und Re-Validierung), Ausgangsstoffe, Analytik (Validierung)
- **Kontrolle:** von Änderungen und Abweichungen

Dokumentation

Plan-Protokoll-Bericht



- Bevor Du beginnst, beschreibe was Du machen willst und lege die Kriterien fest, die eine erfolgreiche Arbeit zeigen (**Plan**)
- Wenn Du es durchführst, dokumentiere nachvollziehbar, wie Du es machst (**Protokoll**)
- Nachdem Du die Arbeit durchgeführt hast, fasse die Arbeiten zusammen, ermittle das Ergebnis und schaue, ob es die anfänglichen Kriterien erfüllt (**Bericht**)
- oder kurz:
- **Habe eine Vorschrift und arbeite nach dieser Vorschrift.**

standardisierte - Anweisungen



Eine SOP muss folgende Kriterien erfüllen:

- schriftlich
- detailliert
- standardisiert
- verständlich, chronologisch
- Freigegeben
- Verfügbar
- Versionskontrolliert
- *state of the art* und aktuell

nachvollziehbare - Protokolle bzw. Protokollierung



Denn es gilt

...was nicht dokumentiert, ist nicht gemacht!

Also Dokumentationen immer:

- nachvollziehbar
- unmittelbar
- unverzüglich
- genau
- Leserlich
- beständig
- Änderungen: Wer, Was, Warum, Wann, Genehmigung der Änderung

geeignete - Verfahren (Herstellung): Validierung



Dokumentierter Nachweis, dass der gesamte Prozess

- gemäß der Planung,
- innerhalb gesetzter Kriterien,
- reproduzierbar,
- ein spezifikationskonformes Produkt liefert.

Zu erreichen über:

3 Validierungsläufe mit Kontrolle kritischer Parameter (= qualitätsrelevant)

Stichworte:

- Variationen (Tage, Bearbeiter, Einsatzstoffe), wie während Routine
- Routineausrüstung
- umfassende Analytik

geeignete - Verfahren

(Reinigung):

Validierung



Dokumentierter Nachweis, dass die Reinigungs-Anweisungen bzw. -vorgänge effektiv sind

Betrachtung produktberührender Oberflächen

- Rückstände Produkt
- Rückstände Reinigungsmittel
- Kontaminationen, wie z.B. mikrobiologische

3 Validierungsläufe

- Einhaltung von Akzeptanzkriterien
- Festlegung der Probennahme
- Festlegung zu überwachender Parameter: Substanzen, TOC, Bakterien- Endotoxine, etc.
- ausreichend empfindliche Analysenverfahren

geeignete - Ausgangsstoffe: Freigabe



- geeignete und gleich bleibende Qualität
- Einhaltung der Vorgaben zur Haltbarkeit
- Vermeidung von Kontaminationen
- Ursprung der Ausgangsstoffe (Stichwort: BSE)
- Freigabe nach Überprüfung, i.d.R. Zertifikate + Analytik

geeignete - Analytik: Validierung



Dokumentierter Nachweis, dass das Analysenverfahren für seinen gewählten Zweck geeignet ist

Parameter für die Validierung (nach ICH Q2A und Q2B):

- Detektionsgrenze
- Linearität
- Bestimmungsgrenze/n
- Vergleichs- und Wiederholpräzision
- Richtigkeit
- Arbeitsbereich (aus: Linearität, Präzision und Richtigkeit)
- Spezifität
- Robustheit

Beachte: zu validierende Parameter hängen vom Verfahren ab

Änderungen - Change Control



Definition:

Soll nicht nach den Vorgaben einer schriftlichen Anweisung vorgegangen werden, so liegt eine geplante Änderung vor

kritische Änderung:

Qualität des Produktes wird beeinflusst

- Re-Validierung des Verfahrens
- Re-Qualifizierung des Gerätes, etc.

unkritische Änderung:

Qualität des Produktes wird nicht beeinflusst

Bei einem z.B. zugelassenen Produkt sind auch die Behörden in die Änderungen zu involvieren

Änderungen - Change Control



Beschreibe - was geändert werden soll

Bewerte - die Auswirkung der Änderung

Bestätige - Verantwortliche stimmen der Änderung zu
(Unterschriften)

Bereite - die Änderung vor, führe notwendige Arbeiten durch

Bestätige - Setze die Verantwortlichen über Implementierung der
Änderung in Kenntnis (Unterschriften)

Abweichungen - Deviation Control



Definition:

Wurde nicht nach den Vorgaben einer schriftlichen Anweisung vorgegangen, so liegt eine Abweichung vor.

kritische Abweichung:

Qualität des Produktes wird beeinflusst

- Abbruch der Produktion,
- Verwerfen von Materialien, etc.

unkritische Abweichung:

Qualität des Produktes wird nicht beeinflusst

Abweichungen - Deviation Control



Beschreibe - was passiert ist

Bewerte - die Auswirkung der Abweichung, lege *corrective and preventive Actions (CAPA)* fest:

- Was ist zu tun, um die Abweichung zu beseitigen (corrective)
- Was kann getan werden, damit die Abweichung nicht nochmals auftritt (preventive)?

Bestätige - Setze die Verantwortlichen in Kenntnis (Unterschriften)

Bereite - Führe die korrigierenden und präventiven Maßnahmen durch

Bestätige - Setze die Verantwortlichen über Abschluss der Maßnahmen in Kenntnis (Unterschriften)

Freigabe



- Herstellung nach Anweisung
- Prüfung/en nach Anweisung
- Qualität gemäß Kriterien, Einhaltung von Spezifikationen
(Analytik zur Freigabe immer nur „Ausschnitt“)
- Freigabe durch Unterschriften der Verantwortlichen
 - Herstellleiter: Herstellprotokoll
 - Kontrollleiter: Prüfprotokoll

Herstellung und Prüfung im Auftrag



Auftraggeber trägt die Verantwortung

Vertrag (bei uns: Umbrella Agreement):

- Beschreibung der Aufgaben
- Abgrenzung der Verantwortung

Kommunikation

- Herstell- und Prüf-Anweisung
- Änderungen
- Abweichungen

... gern zitierter
Grundsatz:



Die Qualität eines Arzneimittels kann nicht durch Kontrollen gesichert werden, sondern muss vom ersten Herstellungsschritt an aktiv erzeugt werden. Kontrollen dienen dann nur noch der Bestätigung, dass tatsächlich einwandfrei produziert wurde.



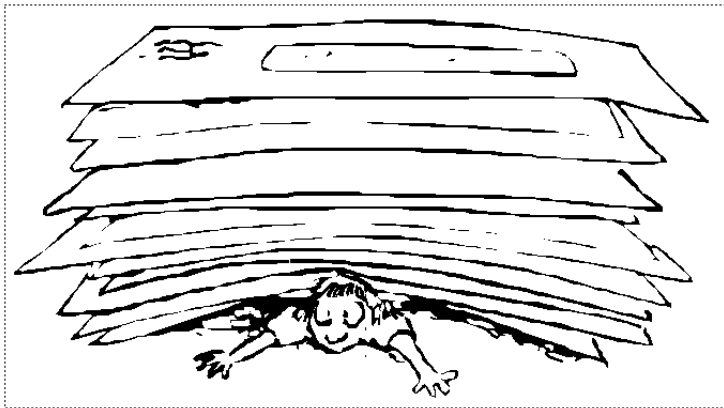
... oder in etwas anderer Formulierung:

**Denke ab und zu an den
Menschen, der das
Medikament später
benötigt**

... und sonst?



Start



Ziel





**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**