

Neues zur 54. Aktualisierung (November 2018)

Liebe Leserin, lieber Leser,

die Berücksichtigung aller *GMP-Aspekte beim Umgang mit Druckdaten von Packmitteln* und auch deren *Gestaltung* ist immer wieder eine Herausforderung. Immerhin sind in den Verpackungsprozess viele verschiedenste Parteien involviert. Vom Design-Entwickler bis zur Marketing-Agentur, von Type Studios bis zum Logistiker, die Bandbreite ist vielfältig. Das erhöht das Fehlerrisiko! Wussten Sie, dass ein Großteil aller Produktrückrufe auf genau diese Fehler bei bedruckten Packmitteln zurückzuführen ist? Hier sind klare Festlegungen und definierte Abläufe – kurz, das richtige GMP-Verständnis – unabdingbar! Gibt es noch Optimierungspotenzial? Zwei neue Praxiskapitel (13.A.11 und 13.A.12) geben Ihnen darauf eine Antwort.

GMP-Verständnis ist auch gefragt, um mit den Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens Schritt zu halten. Der neue *Annex 17 Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe* tritt zum Dezember 2018 in Kraft. Schon jetzt stellen wir Ihnen dieses Dokument inklusive deutscher Übersetzung zur Verfügung! Den *Annex 15 Qualifizierung und Validierung* finden Sie nun in Gegenüberstellung mit der offiziellen deutschen Übersetzung des BMGs.

Welche weiteren interessanten Themen diese Aktualisierung enthält, können Sie der nachfolgenden Übersicht entnehmen.

Beste Grüße,

Ihre Redaktion des GMP-BERATERs

Was ist neu in der 54. Aktualisierung?

GMP-Praxiswissen

- 13.A Packmittel
- 17.C Verträge
- 24.G Bedeutung des Transports für Arzneimittelsicherheit und -qualität
- 24.H Regulatorische Anforderungen an den Pharmatransport
- 24.I Transportbedingungen
- 24.J Transportfahrzeuge und Versandgebäude
- 24.K Transportarten

GMP-Regularien

- C.8 VAW 12110304: Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen
- D.6 AiM 07120804: Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka
- H.5 EU-GMP-Leitfaden Teil II kombiniert mit GMPs für APIs: „How to do“-Dokument der Cefic/APIC Interpretation der Richtlinie ICH Q7 (Version 10)
- H.6.15 Anhang 15: Qualifizierung und Validierung
- H.6.17 Anhang 17: Echtzeit-Freigabeproofung und parametrische Freigabe

GMP-Praxiswissen

Kapitel 13 Verpackung

13.A Packmittel

Das Kapitel 13.A wurde redaktionell überarbeitet und um zwei neue Unterkapitel ergänzt:

GMP-Aspekte beim Umgang mit Druckdaten

Druckdaten spielen eine wichtige Rolle für die Arzneimittelsicherheit. Dies zeigt sich nicht zuletzt in der Tatsache, dass ein Großteil aller Produktrückrufe auf Fehler bei bedruckten Packmitteln zurückzuführen ist. Führt man sich vor Augen, welcher logistische und finanzielle Aufwand mit einem Produktrückruf verbunden ist, wird schnell klar, dass der Umgang mit Druckdaten klare Festlegungen und definierte Abläufe erfordert. Bei der Erzeugung und Kontrolle von Druckdaten sind technische Kenntnisse und GMP-Verständnis erforderlich. Vergibt man die Erstellung an eine externe Reproanstalt, müssen diese nach festgelegten Kriterien ausgewählt und auditiert werden. (André Deister, Ilka Henkel)

GMP-Aspekte bei der Gestaltung von Packmitteln

Auch die Gestaltung von Packmitteln hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Arzneimittelsicherheit. Da die Designentwicklung von Packmitteln eher in einer GMP-fernen Umgebung erfolgt, ist es wichtig, frühzeitig auf qualitätssichernde Elemente sowohl für die Gestaltung als auch die technische Umsetzung zu achten. Hierzu empfiehlt sich die Erstellung einer technischen Leitlinie für die Entwicklung des Design Manuals. (André Deister, Ilka Henkel)

Kapitel 17 Tätigkeiten im Auftrag

17.C Verträge

Für die Herstellung und/oder Prüfung im Lohnauftrag muss ein Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer geschlossen werden. Dieser beinhaltet die GMP-Pflichten und Verantwortlichkeiten. Es empfiehlt sich, den kaufmännischen Teil vom qualitätssichernden Teil nach GMP abzugrenzen. Zum einen muss nur der GMP-Vertrag bei einer behördlichen Inspektion zur Prüfung vorge-

legt werden. Zum anderen hat dies den Vorteil, dass bei Änderungen jeweils nur der betroffene Vertrag überarbeitet werden muss. Außerdem können beim Vertragsabschluss die Fachleute auf beiden Seiten untereinander verhandeln.

Daher sollten folgende, einzelne Verträge abgeschlossen werden:

- Geheimhaltungsvereinbarung
- Kaufmännischer Vertrag
- GMP-Vertrag über die GMP-Compliance (Quality Agreement)

Bei der Vergabe von reiner Lohnanalytik sind Besonderheiten in der Verantwortungsabgrenzung und bei der Freigabe zu berücksichtigen, da das Lohnlabor in der Regel keine Herstellungserlaubnis besitzt. (Dr. Frank Böttcher, Dr. iur. Martin Wesch)

Kapitel 24 Lagerung und Transport

24.G Bedeutung des Transports für Arzneimittelsicherheit und -qualität

Die Herstellung qualitativ hochwertiger und sicherer Arzneimittel ist erklärtes Ziel eines jeden pharmazeutischen Unternehmens und unterliegt den GMP-Regeln. Damit die Arzneimittel unbeschadet und ohne Qualitätsverlust beim Empfänger ankommen, müssen während des Transports bestimmte Anforderungen erfüllt werden. Die hierfür geltenden Regeln werden als Good Distribution Practice (GDP) bezeichnet. Ein Themenschwerpunkt liegt dabei auf der sogenannten Supply chain integrity. Durch die Geschlossenheit der Lieferkette und eine damit verbundene Rückverfolgbarkeit der Lieferung soll das Eindringen gefälschter Arzneimittel unterbunden werden. Ein weiterer Themenschwerpunkt ist die Einhaltung und Überwachung vorgegebener *Temperaturbereiche* während des Transports, da sowohl Über- als auch Unterschreitungen des Temperaturbereichs die Arzneimittelqualität irreversibel schädigen können.

(Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter)

24.H Regulatorische Anforderungen an den Pharmatransport

Das Thema Transport von Arzneimitteln wird in zahlreichen nationalen und internationalen Regelwerken adressiert, jedoch gibt es derzeit kein Regelwerk, das alle kritischen Aspekte aufgreift. Auch sind die Vorgaben oft sehr allgemein gehalten. Aus den EU-GDP-Leitlinien lässt sich entnehmen, dass klassische Elemente eines QS-Systems wie Schulung, Abweichungs- und Änderungsmanagement, CAPA, Qualifizierung und Validierung auch im Bereich des Pharmatransports eine wichtige Rolle spielen.

Konkrete Angaben zum Thema „Transport und Temperatur“ findet man z. B. in der USP-Monographie <1079>, in der 2011 veröffentlichten Richtlinie GUIDE-0069 der kanadischen Gesundheitsbehörde, sowie im PDA Technical Report No. 39. (Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter)

24.I Transportbedingungen

Die in Arzneibüchern und einschlägigen Regelwerken angegebenen Bezeichnungen für unterschiedliche Lagerungsbedingungen und die dazu gehörenden Temperaturbereiche sind nicht einheitlich definiert. Für den Transport kann jedoch eine grobe Unterteilung in Transporte bei Normaltemperatur (15–25 °C), Transporte bei Kühltemperatur (2–8 °C) und Tiefkühltransporte (–15 bis –25 °C) vorgenommen werden. Zur Einhaltung des Normaltemperatur-Bereiches eignet sich die Klimatisierung oder Konditionierung des Transportmittels. Für Kühltransporte gibt es die Möglichkeit, Fahrzeuge oder Container aktiv zu kühlen, oder Versandgebilde mit passiver Kühlung zu verwenden. Für Tiefkühltransporte ist die Verwendung von Trockeneis erforderlich.

(Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter)

24.J Transportfahrzeuge und Versandgebilde

Für Transporte bei Normaltemperatur und Kühltransporte können aktiv temperierte Fahrzeuge (z.B. LKW mit Kühlaufleger), aktiv temperierte Versandcontainer (hauptsächlich für Luftfracht) sowie passiv temperierte Versandgebilde eingesetzt werden.

Unter einem aktiven Kühlsystem versteht man Kühlsysteme, die auf der Basis einer externen Energiezufuhr (Strom/Batterie) die Temperierung erzeugen. Passive Systeme hingegen funktionieren autark, ohne externe Energiezufuhr. Die Temperierung wird hier mit Kühlelementen erzeugt, die unterschiedliche Temperiermedien enthalten. Kühlaufleger verwenden Kühlaggregate zur Temperierung, dabei ist die Luftführung im Frachtraum ausschlaggebend für eine gleichmäßige Temperaturverteilung. Für die Luftfracht sind aktiv temperierte Container mit Trockeneisbunkern weit verbreitet. Daneben gibt es auch Container, die sowohl mit einem Kompressor zur Kühlung als auch mit einem Akkumulatormotor zur Wärmeerzeugung ausgestattet sind. Für den Transport in passiv temperierten Versandgebilden stehen Kühlboxen, Thermoversandboxen und Isolationsversandboxen zur Verfügung.

(Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter)

24.K Transportarten

Anforderungen an den LKW-Transport von Arzneimitteln orientieren sich mangels spezifischer Vorgaben an den Qualitätsmaßstäben für Lebensmitteltransporte. Neben HACCP spielen hier insbesondere die Bestimmungen des ATP-Abkommens für den Transport leicht verderblicher Lebensmittel eine Rolle.

Die für den Lufttransport geltenden IATA-Richtlinien beinhalten auch Vorgaben zum Umgang mit zeit- und temperaturempfindlichen Produkten der Gesundheitsfürsorge. Gerade im Bereich des Lufttransports ist jedoch eine umfassende Schulung und Sensibilisierung für das Thema „temperaturempfindliche Arzneimittel“ äußerst schwierig, ebenso wie eine Validierung des Transportprozesses. (Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter)

GMP Regularien

Kapitel C Verfahrensanweisungen der ZLG

C.8 Verfahrensanweisung 12110304: Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen

Mit dieser VAW legt die ZLG Kriterien für die Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln fest, die im Zusammenhang mit GMP-Inspektionen festgestellt werden. Zusätzlich wird die Klassifizierung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln geregelt. Gegenüber der Vorgängerversion wird nun neben der Bewertung von Abweichungen zusätzlich auch auf die Bewertungskriterien für Fehler und Mängel eingegangen. Diese Anpassung erfolgte im Rahmen einer turnusgemäßen Revision der VAW.

Kapitel D Aide-Mémoire

D.6 Aide-Mémoire 07120804: Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka

Dieser Inspektionsleitfaden für Radiopharmaka gilt als Grundlage für Inspektionen von Betrieben, die diese Arzneimittel herstellen und prüfen. Als Änderungsgrund gegenüber der Vorgängerversion mit dem Titel „Überwachung der Herstellung von PET-Radiopharmaka“ gibt die ZLG die Neuaufnahme von Ausführungen zur erlaubnisfreien Herstellung und Prüfung durch Ärzte gem. §13 Abs.2b AMG in externen Einrichtungen an. Außerdem wurden die Voten V02001, V12001 und V12002 integriert.

Kapitel H EU-GMP-Leitfaden

H.5 Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe kombiniert mit GMPs für APIs: „How to do“-Dokument der Cefic/APIC Interpretation der Richtlinie ICH Q7 (Version 10)

Die APIC/CEFIC hat erneut ein Update ihres „How to do“-Dokuments veröffentlicht, indem folgende Kapitel aktualisiert wurden:

- H.5.5 „Abschnitt 5 Prozessausrüstung“ wurde über den gesamten Abschnitt hinweg inhaltlich spezifiziert. Dies betrifft z. B. die Produktionsausrüstung, die Ausrüstungskalibrierung oder auch den Bereich Computergestützte Systeme.
- H.5.9 „Abschnitt 9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten“ wurde im Unterabschnitt Verpackungsmaterialien ergänzt.
- H.5.14 „Abschnitt 14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien“. Die Ergänzungen beziehen sich in diesem Abschnitt auf die Markierung, ordnungsgemäße Aufbewahrung und Dokumentation von zurückgewiesenen Materialien. Die verschiedenen Möglichkeiten der Wiederaufarbeitung werden ebenfalls vertieft kommentiert.

H.6.15 Anhang 15: Qualifizierung und Validierung

Mit dieser Aktualisierungslieferung erhalten Sie den Anhang 15 in Gegenüberstellung mit der offiziellen deutschen Übersetzung.

H.6.17 Anhang 17: Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe

Im Juni dieses Jahres hat die Europäische Kommission die finale Version des Anhangs 17 veröffentlicht. Das 8-seitige Dokument wird zum 26. Dezember 2018 in Kraft treten und damit die Vorgängerversion aus dem Jahr 2002 ablösen. Seit 2002 ergaben sich signifikante Änderungen im GMP-Bereich, vor allem durch die Einführung der Richtlinien ICH Q8, Q9, Q10 und Q11. Revisionen im EU-GMP-Leitfaden und auch eine Leitlinie der EMA zum Thema RTRT aus dem Jahr 2012 sind ebenfalls anzuführen. Der Fokus liegt neu auf der Implementierung eines sicheren Systems zur Echtzeit-Freigabeprüfung (Real Time Release Testing, RTRT). Dieses Konzept kann nun auch auf Herstellungsprozesse von biologischen Wirkstoffen, Wirkstoffen und Zwischenprodukten angewendet werden. Fortschritte in der Anwendung von prozessanalytischen Technologien (PAT, Process Analytical Technologies), von Quality by Design (QbD) und den Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements (QRM) ermöglichen eine angemessene Kombination von verschiedenen Formen der Prozesskontrolle. Darüber hinaus liefert eine zeitnahe Überwachung und Verifizierung von vorgegebenen Produkteigenschaften während des Herstellungsprozesses genauere Hinweise auf die Produktqualität als eine reine Kontrolle des Endproduktes.

Dieses Dokument erhalten Sie in Gegenüberstellung mit einer verlagseigenen deutschen Übersetzung.

GMP-BERATER Online

Sie möchten auf die Online-Version des GMP-BERATERs umstellen?

- **GMP-BERATER Firmenlizenz**

Mit einer Firmenlizenz des GMP-BERATER Online können alle Mitarbeiter eines Unternehmens auf den vollen Umfang des GMP-BERATERs online zugreifen. Dies ist eine kostengünstige Lösung, um möglichst vielen Personen einen einfachen Zugang zu GMP-Wissen zu ermöglichen.

- **GMP-BERATER Personenlizenz**

Die Personenlizenz erlaubt einer benannten Person den Zugriff auf den GMP-BERATER Online von überall auf der Welt.

Nutzen Sie alle Vorzüge der digitalen GMP-Wissensdatenbank, z.B. die komfortable Suchfunktion, Kopieren & Einfügen, Favoriten setzen und vieles mehr!

Testen Sie den GMP-BERATER Online kostenlos und unverbindlich!

GMP-BERATER Service

Wir optimieren den GMP-BERATER kontinuierlich für Sie weiter.

Für Kommentare oder Anmerkungen können Sie ab sofort den neuen „Fragen an die Redaktion“-Button in der oberen Symbolleiste benutzen.