

Neues zur 50. Aktualisierung (Oktober 2017)

Liebe Leserin, lieber Leser,

Feiern Sie mit uns die 50. Aktualisierung des GMP-BERATERS!

Unsere Jubiläumsausgabe enthält über 1000 Seiten dicht gepacktes GMP-Wissen, das unsere Redaktion für Sie zusammengestellt hat. Dabei stehen wichtige Neuerungen der nationalen und internationalen GMP-Regulativen dieses Mal im Vordergrund.

Aber auch das Praxiswissen kommt in dieser Aktualisierung nicht zu kurz. Warum sollen Standardarzneimittel bei 15–25 °C gelagert werden? Woher kommt diese Anforderung und ist sie unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten überhaupt sinnvoll? Dieser Fragestellung ist Dr. Christoph Frick nachgegangen und stellt seine Ergebnisse in einer *zukunftsweisenden Fallstudie* zur Diskussion.

Dem richtigen *Umgang mit Zahlen bei der Bewertung von Analyseergebnissen* widmet sich Prof. Dr. Markus Veit in seinem Beitrag zur Guten Berichtspraxis. Dabei greift er knifflige Fragestellungen auf und nimmt etablierte Vorgehensweisen kritisch unter die Lupe.

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Globalisierung gewinnt die Supply Chain immer mehr an Bedeutung für die Qualität und Sicherheit unserer Arzneimittel. Dabei kommt der Lieferantenqualifizierung eine tragende Rolle zu. Dr. Christian Gausepohl stellt die wichtigsten Neuerungen in Bezug auf Hersteller und Lieferanten von Wirk- und Hilfsstoffen vor und zeigt an einem detaillierten Beispiel, wie Sie eine *risikobasierte Lieferantenbewertung* durchführen können.

Damit Sie direkt sehen, welche weiteren wichtigen Themen diese Aktualisierung enthält, finden sie nachfolgend unsere Übersicht und die kurzen Zusammenfassungen zu den einzelnen Kapiteln!

Beste Grüße,

Ihre Redaktion des GMP-BERATERS

Was ist neu in der 50. Aktualisierung?

GMP-Praxiswissen

- 5.A Wasserqualitäten
- 6.F Funktionsqualifizierung
- 6.G Leistungsqualifizierung
- 14.M Gute Berichtspraxis im Labor der Qualitätskontrolle
- 18.H Lieferantenqualifizierung
- 24.F Standardlagerung bei 15–25 °C ?
Eine Fallstudie hinterfragt übliche Grenzen

GMP-Regularien

- E.1 AMWHV
- E.2 Arzneimittelgesetz (AMG)
- E.3 Medizinproduktegesetz (MPG)
- H.5 EU-GMP-Leitfaden Teil II 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 (Neue Version 9.0)
- H.6.14 Anhang 14: Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma
 - I.1.1 21 CFR 210 cGMP in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General
 - I.1.2 21 CFR 211 cGMP for Finished Pharmaceuticals
 - I.1.3 21 CFR 11 Electronic Records; Electronic Signatures
 - I.1.4 21 CFR 820 Quality System Regulation
 - I.1.5 21 CFR 4 Regulation of Combination Products

GMP-Praxiswissen

Kapitel 5 Pharmawasser

5.A Wasserqualitäten

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Wasserqualitäten vorgestellt, die im pharmazeutischen Bereich Verwendung finden. Für jede Wasserqualität werden Herstellung, Verwendung und Qualitätsanforderungen gemäß Arzneibuchmonographie (Ph.Eur. und USP) beschrieben. Anlass für die Aktualisierung gab die Inkraftsetzung der neuen WFI-Monographie des Europäischen Arzneibuchs im April 2017, die nun auch die Verwendung von Membrananlagen zur Herstellung von WFI erlaubt. Damit wird die Wasserqualität „Hochgereinigtes Wasser“ (HPW) theoretisch überflüssig. Aufgrund der Tatsache, dass HPW aber nach wie vor in Registrierungsunterlagen von Arzneimitteln zu finden ist, dürfte diese Monographie noch länger erhalten bleiben. Bei der Aktualisierung des Kapitels wurde ein Abschnitt über Pharmazeutischen Reindampf neu aufgenommen. (Dr. Herbert Bendlin, Fritz Röder)

Kapitel 6 Qualifizierung

6.F Funktionsqualifizierung

Im Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ) wird die Funktionalität der installierten Ausrüstung im vorgesehenen Arbeitsbereich geprüft und dokumentiert. Basis für den Testumfang der einzelnen Qualifizierungsschritte ist die Risikoanalyse. Auftretende Abweichungen können zur Unterbrechung der Qualifizierungsaktivitäten führen. Sie müssen behoben und dokumentiert werden. Eine erfolgreiche Durchführung der IQ und OQ ist die Voraussetzung zur Erreichung

des qualifizierten Status für eine Anlage. Mögliche Inhalte einer Funktionsqualifizierung werden am Beispiel eines Wirbelschichtgranulators vorgestellt. (Thomas Peither, Ulrike Reuter, Rainer Röcker)

6.G Leistungsqualifizierung

Im Rahmen der Leistungsqualifizierung (PQ) wird das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten der Ausrüstung überprüft. Die durchgeführten Leistungstests unter Berücksichtigung der Grenzbereiche nach abgeschlossener OQ sollen belegen, dass das Zusammenspiel der gesamten Einheit funktioniert. Die Durchführung der PQ kann auch im Rahmen der Prozessvalidierung erfolgen. Mögliche Inhalte einer Leistungsqualifizierung werden am Beispiel einer Abfülllinie vorgestellt. (Thomas Peither, Ulrike Reuter, Rainer Röcker)

Kapitel 14 Qualitätskontrolle

14.M Gute Berichtspraxis im Labor der Qualitätskontrolle

Bei der Prüfung und Bewertung der Qualität von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Packmitteln und Arzneimitteln gibt es viele unterschiedliche Fragestellungen und Akzeptanzkriterien. Damit verbunden sind auch unterschiedliche Anforderungen an die Art und Weise, wie Ergebnisse berichtet werden und wie die Übereinstimmung mit der Spezifikation abgeglichen wird.

Im einfachsten Fall genügt ein „entspricht“ oder „entspricht nicht“. Bei der Angabe numerischer Ergebnisse gilt es zunächst, die erhaltenen Rohdaten korrekt zu schneiden und zu runden. Aus Sicht des Autors sollte bei quantitativen Bestimmungen eine Unterscheidung gemacht werden zwischen dem berichteten Ergebnis und dem gerundeten, zur Konformitätsbefundung herangezogenen Ergebnis. Bei Limittests handelt es sich in vielen Fällen um reine Vergleichstests. Hier geht jedoch der Trend zur Angabe quantitativer Ergebnisse. Einen pharmazeutischen Sonderfall stellen Prüfungen mit mehreren Akzeptanzniveaus dar, wie z. B. die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit oder Wirkstofffreisetzung.

Viele pharmazeutische Prüfverfahren basieren auf Einzelbestimmungen. Dabei werden stillschweigend Voraussetzungen angenommen, die in der Praxis nicht immer zutreffend sind. Außerdem wird konventionsgemäß auf die Angabe der Messunsicherheit verzichtet, was aus metrologischer Sicht inakzeptabel ist. Dennoch werden auf der Basis so gewonnener Ergebnisse Entscheidungen mit großer Tragweite getroffen. Besser wäre in vielen Fällen die Durchführung einer Mehrfachbestimmung, um die Datenqualität stark streuender Analysenverfahren zu verringern.

Bei der Durchführung von Mehrfachbestimmungen gilt der Mittelwert aller Einzelbestimmungen als Ergebnis. Über die Frage, ob bei einer Mehrfachbestimmung alle Einzelwerte innerhalb der Spezifikation liegen müssen, wird immer wieder diskutiert, obwohl sich dazu klare Aussagen in den Regularien finden. Für die Beurteilung der Arzneimittelqualität spielen Prozessregelkarten eine wich-

tige Rolle, da sie eine Aussage über die Stabilität und Variabilität der Prozesse zulassen. (Prof. Dr. Markus Veit)

Kapitel 18 Inspektionen

18.H Lieferantenqualifizierung

Lieferantenqualifizierung ist ein generelles System zur Bewertung von Lieferanten, Herstellern und Dienstleistern, das in nahezu allen GMP-relevanten Regularien gefordert wird. Ein wichtiges Ziel der Lieferantenqualifizierung ist die Sicherstellung der Supply-Chain-Sicherheit. Durch die Lieferantenqualifizierung soll außerdem die zuverlässige Einhaltung der festgelegten Qualität von Materialien und Dienstleistungen gewährleistet werden.

Für Ausgangsstoffe und Packmittel werden allgemeine Anforderungen an die Supply Chain beschrieben, die zur Reduzierung von Risiken für die Arzneimittelqualität und -sicherheit beitragen sollen. Für Wirkstoffe und Hilfsstoffe sind darüber hinaus spezielle Vorgaben zu berücksichtigen, die ausführlich erläutert werden.

Alle wichtigen Phasen im Lebenszyklus der Lieferantenbeziehung und die damit verbundenen Aktivitäten werden beschrieben. Dazu zählen Planung und Auswahl, Risikobewertung, Qualifizierung und Freigabe, Belieferung und Monitoring, periodische Bewertung und Requalifizierung. Umfang und Tiefe der Lieferantenqualifizierung werden risikobasiert festgelegt. Die Durchführung einer solchen Lieferantenbewertung wird an einem ausführlichen Beispiel vorgestellt. Im Rahmen des Risikomanagements und auf Basis von Behördenanforderungen müssen Audits beim Hersteller durchgeführt werden, z.B. Wirkstoffhersteller. Neben dem Audit vor Ort sind - in Abhängigkeit vom Risikoniveau - auch Fragebogenaudits möglich. Auch Audits durch 3.Parteien (Third Party Audits) können unter bestimmten Voraussetzungen akzeptiert werden. (Dr. Christian Gausepohl)

Kapitel 24 Lager und Transport

24.F Standardlagerung bei 15–25 °C? Eine Fallstudie hinterfragt übliche Grenzen

Arzneimittel, für die keine speziellen Lagerungsvorschriften gelten, werden üblicherweise bei „Raumtemperatur“ bzw. bei „15–25 °C“ gelagert. Um diesen Temperaturbereich einzuhalten, muss jedoch oftmals Energie zum Heizen aufgewendet werden; Budget und Umwelt werden unnötig belastet.

Die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit, Standardarzneimittel bei 15–25 °C zu lagern, darf jedoch kritisch hinterfragt werden: Weder die einschlägigen Leitlinien der WHO, ICH und EMA zur Lagerung von Arzneimitteln noch die GDP-Leitlinien oder das Ph.Eur. schreiben einen Temperaturbereich von 15–25 °C für die Lagerung und den Transport von sogenannten Standard-Arzneimitteln verbindlich vor. Daher wurde im Rahmen einer Fallstudie untersucht, ob die Erweiterung des Temperaturbereichs auf 9–25 °C einen negativen Einfluss auf die Qualität und Sicherheit von Standardarzneimitteln und Medizinprodukten hat.

Anhand der gewonnenen Daten lässt sich belegen, dass die Absenkung der Temperatur-Untergrenze auf 9 °C mit einer Warngrenze bei 10 °C keinerlei negativen Einfluss auf die untersuchten Produkte hat. Daher wurden Maßnahmen getroffen, um die Lagerung zukünftig bei 9–25 °C durchzuführen. Hierzu zählen u.a. die Änderung der Warn- und Alarmgrenzen, die Installation zusätzlicher Temperaturfühler und die Einbindung neuer Produkte in die Risikobetrachtung zur Abklärung der erforderlichen Lagerungsbedingungen. Die Ergebnisse dieser Fallstudie lassen sich auch auf den Arzneimittel-Transport übertragen.
(Dr. Christoph Frick)

GMP Regularien

Kapitel E Gesetze und Richtlinien Deutschland

E.1 AMWHV

Seit der letzten redaktionellen Überarbeitung der AMWHV wurden erneut Änderungen im Bundesgesetzblatt (BGBl) veröffentlicht. Diese betreffen

- §2 Begriffsbestimmungen
- §16 Freigabe zum Inverkehrbringen
- §17 Inverkehrbringen und Einfuhr
- §20 Aufbewahrung der Dokumentation
- §31 Ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen
- §32 Ergänzende allgemeine Anforderungen
- §34 Gewinnung von Gewebe durch die Entnahmeeinrichtung
- §35 Transport zur Be- oder Verarbeitung und Entgegennahme in der Gewebe-einrichtung
- §36 Be- oder Verarbeitung und Lagerung durch die Gewebeeinrichtung
- §39 Inverkehrbringen, Einfuhr und Transport durch die Gewebeeinrichtung
- §40 Meldung schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle und Rückruf
- §41 Aufbewahrung der Dokumentation
- §42a Europäisches Kodierungssystem für Gewebe und Gewebezubereitungen
- §41b Bestimmung für die Verwendung des Einheitlichen Europäischen Codes; Meldepflichten
- §41c Kodierung in anderen Fällen und sonstige Pflichten der Gewebeeinrichtungen
- §41e Ergänzende Anforderungen an die Gewebevigilanz
- §41f Ergänzende Anforderungen zur Kennzeichnung
- §41g Ergänzende Anforderungen zur Einfuhr
- §43 Übergangsvorschrift aus Anlass des Gesetzes zur Umsetzung der Richtlinien (EU) 2015/566 und (EU) 2015/565 zur Einfuhr und zur Kodierung menschlicher Gewebe und Gewebezubereitungen

Wir haben für Sie sämtliche Änderungen im Text kursiv gekennzeichnet.

E.2 Arzneimittelgesetz (AMG)

Seit der letzten redaktionellen Überarbeitung des AMGs wurden weitere Änderungen im Bundesgesetzblatt (BGBl) veröffentlicht. Diese betreffen

- Kapitel E.2.1 § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen + § 4b Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien
- Kapitel E.2.2 § 10 Kennzeichnung
- Kapitel E.2.3 § 20b Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen + 20c Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen
- Kapitel E.2.4 § 21a Genehmigung von Gewebezubereitungen
- Kapitel E.2.9 § 58f Verwendung von Daten
- Kapitel E.2.10 § 63i Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebezubereitungen und Gewebe
- Kapitel E.2.11 § 64 Durchführung der Überwachung + § 67 Allgemeine Anzeigepflicht
- Kapitel E.2.15 § 77 Zuständige Bundesoberbehörde
- Kapitel E.2.16 § 142b Übergangsvorschrift aus Anlass des Gesetzes zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften
- Kapitel E.2.18 § 86 Umfang der Ersatzpflicht bei Tötung

E.3 Medizinproduktegesetz (MPG)

Seit der letzten redaktionellen Überarbeitung des MPGs ergaben sich weitere Änderungen, die im Bundesgesetzblatt (BGBl) veröffentlicht wurden. Diese betreffen

- §11 Sondervorschriften für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme
- §13 Klassifizierung von Medizinprodukten, Abgrenzung zu anderen Produkten
- §14 Tätigkeiten im Zusammenhang mit Medizinprodukten
- §15 Benennung und Überwachung der Stellen, Anerkennung und Beauftragung von Prüflaboratorien
- §15a Benennung und Überwachung von Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten
- §16 Erlöschen, Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Benennung
- §26 Durchführung der Überwachung
- §31 Medizinprodukteberater
- §32 Aufgaben und Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden im Medizinproduktebereich
- §32a Besondere Zuständigkeiten
- §42 Bußgeldvorschriften

Kapitel H Gesetze und Richtlinien Europa

H.5 EU-GMP-Leitfaden Teil II + APIC "How to do"

Die APIC/CEPIC hat ein weiteres Update ihres „How to do“-Dokuments veröffentlicht. Folgende Kapitel wurden aktualisiert:

- Kapitel 6 „Dokumentation und Protokolle“ berücksichtigt nun neue regulatorische Anforderungen an die Dokumentation. Zu nennen wären hier z. B. die Datenintegrität oder der Lebenszyklus von Dokumenten.
- In Kapitel 8 „Produktion und Inprozesskontrollen“ wurde unter Punkt 8.15 der Kommentar zu „Abweichungen“ präzisiert.
- In Kapitel 10 „Lagerung und Vertrieb“ ergaben sich unter Punkt 10.20 Änderungen im APIC-Kommentar zu Vertriebsverfahren.
- Kapitel 12 „Validierung“ wurde in Anlehnung an den revidierten Annex 15 aktualisiert.

H.6.14 Anhang 14: Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma

Die verlagsinterne deutsche Übersetzung wurde gegen die offizielle deutsche Übersetzung ausgetauscht.

Kapitel I Gesetze und Richtlinien USA

I.1 Code of Federal Regulations (CFR)

Die FDA veröffentlicht jährlich eine aktuelle Version des Code of Federal Regulations. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass in allen Teilen Änderungen vorgenommen wurden. In der Fassung vom 1.4.2017 bedeutet dies für die im GMP-BERATER enthaltenen Kapitel:

- I.1.2 21 CFR 210: keine Änderungen
- I.1.2 21 CFR 211: In Sec. 211.94 wird der Punkt (e) neu aufgenommen; Außerdem finden sich minimale Änderungen in Sec. 211.125 und 211.176.
- I.1.3 21 CFR 11: In Sec. 11.1 wurden die Punkte (n) und (o) ergänzt
- I.1.4 21 CFR 820: keine Änderungen
- I.1.5 21 CFR 4: Dem CFR für Kombinationsprodukte wurde ein *neuer Subpart B* „Meldungen zur Sicherheit von Kombinationsprodukten nach dem Inverkehrbringen“ hinzugefügt.

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.