

Neues zur 51. Aktualisierung (Februar 2018)

Liebe Leserin, lieber Leser,

Sie dürfen gespannt sein auf die neuen Inhalte Ihres GMP-BERATERS:

Harald Flechl beschreibt z. B. den **aktuellen Stand der Technik bei der Planung und Ausführung von Räumlichkeiten für pharmazeutische Zwecke**. Er informiert detailliert, welche baurechtlichen und betrieblichen Vorschriften berücksichtigt werden müssen und hat dazu auch die GMP-Anforderungen im Blick, die es einzuhalten gilt.

Ruven Brandes hat sich den Themen „**Technische Dokumentation**“ und „**Instandhaltung**“ gewidmet. Er erörtert nicht nur etablierte Vorgehensweisen, sondern wirft auch einen Blick in die Zukunft und zeigt auf, welche Veränderungen durch Industrie 4.0 zu erwarten sind.

Im regulatorischen Bereich haben wir sowohl die **nationalen Gesetze der Schweiz als auch von Österreich** komplett überarbeitet und auf den neuesten Stand 2017/2018 gebracht. Außerdem können Sie bereits mit dieser AL direkt auf die **offizielle deutsche Übersetzung des Anhangs 16** zugreifen.

Diese Aktualisierung bietet aber noch mehr: Nachfolgend finden Sie eine tabellarische Übersicht und die kurzen Zusammenfassungen zu den einzelnen Kapiteln.

Beste Grüße,
Ihre Redaktion des GMP-BERATERS

Was ist neu in der 51. Aktualisierung?

GMP-Praxiswissen

- 1.K.5 Serialisierung von Faltschachteln in der pharmazeutischen Industrie
- 2.E Funktionsträger
- 3.E Bauelemente für den Reinraumbau
- 4.E Technische Dokumentation
- 4.G Instandhaltung
- 14.K Arzneibücher

GMP-Regularien

Deutschland

- C.2 VAW 04110106 Training, Beauftragung, Fortbildung und Bewertung der Qualifikation von GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren
- D.8 AiM 07120605 Überwachung von Sterilherstellern
- E.2.10 AMG 10. Abschnitt – Pharmakovigilanz (§§ 62-63j)

Europa

- H.6.1.1 EU-GMP-Leitfaden Revisionsentwurf Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (online)
- H.6.16 EU-GMP-Leitfaden Anhang 16: Zertifizierung durch eine Sachkundige Person und Chargenfreigabe

Schweiz

- N.1.1 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG)
- N.1.2 Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV)
- N.1.3 Medizinprodukteverordnung MepV

Österreich

- N.2.1 Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009
- N.2.2 Arzneimittelgesetz Österreich (ÖAMG)
- N.2.3 Medizinproduktegesetz Österreich (MPG)

GMP-Praxiswissen

Kapitel 1 Qualitätsmanagementsysteme

1.K.5 Serialisierung von Faltschachteln in der pharmazeutischen Industrie

Arzneimittel sollen sicher sein - das beinhaltet auch und vor allem, den Patienten vor gefälschten Arzneimitteln in der legalen Handelskette zu schützen. Einen besonderen Stellenwert hat dabei die Serialisierung, die ab Februar 2019 verbindlich vorgeschrieben ist. Der Autor gibt einen Überblick über die regulatorischen Anforderungen, die EFPIA-Initiative und den aktuellen Stand des SecuPharm-Projekts. Er beschreibt bereits umgesetzte Serialisierungskonzepte innerhalb und außerhalb Europa und zeigt die Schwierigkeiten auf, die im globalen Umfeld aufgrund der bisher nicht gelungenen Harmonisierung zu erwarten sind. (Roland Kleissendorf)

Kapitel 2 Personal

2.E Funktionsträger

Zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit hat der Gesetzgeber Aufgaben und Verantwortlichkeiten an bestimmte Funktionsträger übertragen. Dazu gehören

- die oberste Leitung
- die Sachkundige Person
- die Leitung der Herstellung
- die Leitung der Qualitätskontrolle
- der Stufenplanbeauftragte
- der Informationsbeauftragte und
- der Pharmaberater.

Eine zunehmend wichtige Rolle spielen auch externe Berater, deren Qualifikation daher ebenfalls geprüft werden muss.

In diesem Kapitel werden die Anforderungen nach europäischem und nationalem Recht beleuchtet und die daraus resultierenden Aufgaben und Qualifikationsanforderungen beschrieben (Dr. Michael Hiob).

Kapitel 3 Räume

3.E Bauelemente für den Reinraumbau

Bei der Planung und Ausführung von Räumlichkeiten für pharmazeutische Zwecke müssen baurechtliche, betriebliche und GMP-Anforderungen berücksichtigt werden. Die Good Engineering Practice bietet eine systematische Vorgehensweise zur Umsetzung dieser unterschiedlichen Anforderungen in die Praxis.

Bei der Auswahl von Wand- und Deckensystemen, Fenster- und Türelementen sowie Fußböden ist die vorgesehene Reinheitsklasse der betreffenden Räumlichkeiten zu berücksichtigen. Eine Risikoanalyse und die dokumentierten Beurteilungen sowie gewählten Maßnahmen bei Risikoakzeptanz sind für die Auswahl der Bauelemente heranzuziehen.

Der Stand der Technik und Besonderheiten bei der Detailausführung werden anhand von Ausführungsbeispielen vorgestellt. (Harald Flechl)

Kapitel 4 Anlagen

4.E Technische Dokumentation

Ohne technische Dokumentation können Maschinen und Anlagen weder qualifiziert, kalibriert oder betrieben, noch repariert oder gewartet werden. Es empfiehlt sich, bei der Handhabung der technischen Dokumentation die gleichen Maßstäbe anzulegen wie bei der pharmazeutischen Dokumentation. Es reicht nicht, Systeme einfach einzuführen und sich selbst zu überlassen. Die technische Dokumentation muss im Zuge von Änderungskontrollverfahren aktualisiert werden. Über Erfolg und Misserfolg entscheidet, wie gut sich die Organisation

darauf einstellt, mit dem System lebt und es weiterentwickelt. In Logbüchern zu Maschinen, Räumen und Systemen werden alle Arbeiten in chronologischer Reihenfolge dokumentiert. Im Zuge von Industrie 4.0 wird sich auch die Technische Dokumentation verändern. Neue Technologien sollen es ermöglichen, Informationen besser zu vernetzen und gezielter abzurufen. (Ruven Brandes)

4.G Instandhaltung

Instandhaltung beinhaltet Maßnahmen wie Inspektion, Instandsetzung und Wartung. Eine der vorrangigen Aufgaben der Instandhaltung ist die Gewährleistung einer bedarfsgerechten Verfügbarkeit der Maschinen und Anlagen bei minimalem Produktrisiko. Die Wirksamkeit der Instandhaltung hängt dabei von der Wahl des optimalen Zeitpunktes für Instandhaltungsmaßnahmen ab. Zur Lösung dieses Optimierungsproblems existieren verschiedene grundsätzliche Vorgehensweisen. Diese Vorgehensweisen werden als Instandhaltungsstrategien bezeichnet.

In einem umfassenden Instandhaltungskonzept sollte eine optimale Mischung aus Ausfallbehebung, vorbeugender Instandhaltung, zustandsorientierter Instandhaltung und vorausschauender Instandhaltung enthalten sein. Eine Sonderstellung nimmt die Methode der risikobasierten Instandhaltung ein. Mit der risikobasierten Instandhaltung werden Entscheidungen über die Auswahl der Instandhaltungsstrategie auf Basis eines qualitäts- und wirtschaftlichen Risikos getroffen. Richtig etabliert ist diese Art der Instandhaltung sehr effektiv und senkt die Instandhaltungskosten.

Ziel einer GMP-konformen Instandhaltung ist die Minimierung der auftretenden Störungen und damit die Stabilisierung der Abläufe der Herstellungs- und Verpackungsprozesse.

Die Möglichkeit eines elektronischen Instandhaltungssystems muss unter Beachtung der Kosten- und Nutzen-Relation verfolgt und ggf. mit Bedacht eingeführt werden.

Gute Organisation und standardisierte Abläufe erleichtern es der Instandhaltung und der Produktion, auf Störungen und Ausfälle zu reagieren und die entsprechenden Maßnahmen zu ergreifen. Mittels neuer Sensorik werden Maschinenzustände genau überwacht. Abweichungen von Sollwerten veranlassen die Anlage zur automatischen Meldung an die Instandhaltung. Standardisierte Fehlermeldungen und Störgrunderfassung sorgen für vorhersehbare Störungen und führen über eine Analyse zur Störgrundreduzierung und einem stabilen Nutzungsgrad von Maschinen. (Ruven Brandes)

Kapitel 14 Qualitätskontrolle

14.K Arzneibücher

Arzneibücher beinhalten öffentlich zugängliche Standards, Spezifikationen und Prüfmethode für Arzneimittel und darin verwendete Stoffe. Die wichtigsten und in diesem Kapitel besprochenen Arzneibücher sind das Europäische, das Britische, das US-amerikanische, das Japanische und das Internationale Arznei-

buch. Ihre Beziehung zu den Aufsichtsbehörden ist unterschiedlich. Eine Arzneibuchorganisation kann Teil der Aufsichtsbehörde (Japan), eine unabhängige Organisation (USA) oder eine Zwischenform sein. In der Regel erwarten Aufsichtsbehörden die Konformität mit den Bestimmungen des jeweils gültigen Arzneibuchs.

Der Autor gibt einen Überblick über die Struktur und Verwendung von Arzneibüchern. Ferner werden einige Besonderheiten der wichtigsten Kompendien vorgestellt. Arzneibuchmonographien sind insofern dynamisch, als sie aufgrund ständig weiter entwickelter Qualitätsanforderungen regelmäßig überarbeitet und aktualisiert werden. Die pharmazeutische Industrie hat die Möglichkeit, durch Stellungnahmen zur Erarbeitung von Monographien sowie zu deren Weiterentwicklung nach der Veröffentlichung und während der Anwendung beizutragen.

In Form der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung gibt es Initiativen zur Harmonisierung von allgemeinen Prüfmethode und Hilfsstoffmonographien. (Prof. Dr. Markus Veit)

GMP Regularien

Kapitel C ZLG: Verfahrensanweisungen

C.2 VAW 04110106 Training, Beauftragung, Fortbildung und Bewertung der Qualifikation von GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren

Die Verfahrensanweisung wurde unter *Punkt 1 Zweck* textlich erweitert. Neu ist der Zusatz, dass die VAW sinngemäß auch für die Standards der guten fachlichen Praxis (GfP) gemäß § 3 Abs. 3. der AMWHV zugrunde zu legen ist. Dieses Dokument stellen wir Ihnen über unsere Online-Datenbank des GMP BERATERS zur Verfügung.

Kapitel D ZLG: Aide-Mémoires

D.8 AiM 07120605 Überwachung von Sterilherstellern

Dieses Aide-Mémoire befasst sich mit den spezifischen Anforderungen für die Hersteller von sterilen/aseptisch hergestellten Arzneimitteln. Es werden Anforderungen kommentiert und interpretiert, die sich aus dem Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens zur Sterilherstellung ableiten. Das AiM wurde Ende 2016 überarbeitet. Die Änderungen finden sich in

- Kapitel 11, Punkt 51
„Für wieder verwendbare Schutzbrillen ~~ist ein UV-Sterilisationsschrank empfehlenswert~~ müssen geeignete Sterilisationsverfahren etabliert werden.“
- Kapitel 19, Punkt 99
„Während des Sterilisationsverfahrens ist die durch das Material absorbierte Strahlendosis aufzuzeichnen. Die dafür erforderlichen Dosimeter sind in geeigneter Weise ~~mittels Standardstrahlungsquelle~~ (z. B. gem. DIN EN ISO 11137-3 „Sterilisation of Healthcare Products – Radiation“) zu kalibrieren.“
- Punkt 103 wird umbenannt von „Maximaldosis“ in „Strahlendosis“.

Kapitel E Gesetze und Richtlinien Deutschland

E.2.10 AMG 10. Abschnitt – Pharmakovigilanz (§§62-63j)

- § 63c, Abschnitt 2 wurde komplett überarbeitet

Kapitel H EU-GMP-Leitfaden

H.6.1.1 EU-GMP-Leitfaden Revisionsentwurf Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (online)

Das Konzeptpapier aus dem Jahr 2015 und der Revisionsentwurf von Dezember 2017 – inklusive einer Interpretation unserer Experten – stehen Ihnen online unter www.gmp-berater.de zur Verfügung.

H.6.16 EU-GMP-Leitfaden Anhang 16: Zertifizierung durch eine Sachkundige Person und Chargenfreigabe

Dieses Dokument erhalten Sie nun in der offiziellen deutschen Übersetzung.

Kapitel N Nationale Regelwerke – weltweit

Schweiz

N.1.1 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) – Stand 1. Januar 2018

Mit der ordentlichen Revision des HMG (2. Etappe) soll der Zugang der Bevölkerung zu Arzneimitteln verbessert werden. Dies gilt auch für die Rahmenbedingungen für die biomedizinische Forschung und Industrie. Anpassungen im HMG sind auch nötig, um eine solide Grundlage für eine total zu revidierende Medizinprodukteverordnung zu bilden.

Aufgrund der zahlreichen Anpassungen im Gesetz muss in Folge auch das Verordnungsrecht umfassend angepasst werden. Einzelne Bestimmungen (nationale Empfehlungen zur Dosierung von Kinderarzneimitteln, definitive Regelung von kantonal zugelassenen Arzneimitteln) und das entsprechende Verordnungsrecht wurden nun bereits Anfang 2018 vorzeitig in Kraft gesetzt.

N.1.2 Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV) – Stand 1. Januar 2018

Die Revision der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) findet im Rahmen der Erarbeitung der Ausführungsbestimmungen der Medicrime-Konvention statt. Die derzeitigen Änderungen des Schweizerischen Bundesrats betreffen Artikel 1, Absätze 2 und 3 sowie den Anhang 2. Neu ergänzt wurde außerdem Artikel 6b vom April 2017, der zum 01. Januar 2018 in Kraft trat.

N.1.3 Medizinprodukteverordnung (MepV) – Stand 27. November 2017

Die Schweiz passt ihre gesetzlichen Grundlagen für Medizinprodukte den Bestimmungen der EU-Verordnungen an. Diese Anpassungen erfolgen in

Etappen. Gemäß dem schweizerischen BAG, bildet die nun vorgezogene Revision der Medizinprodukteverordnung (MepV) die Grundlage, damit sich Schweizer Konformitätsbewertungsstellen ab dem 26. November 2017 für die Bezeichnung nach dem neuen Recht als Benannte Stellen anmelden können und ermöglicht Swissmedic, in den neu zu schaffenden Expertengruppen der EU mitarbeiten zu können.

Ziel ist eine Totalrevision der MepV, die im ersten Halbjahr 2020 in Kraft gesetzt werden soll.

Österreich

N.2.1 Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009 – Stand September 2017

Die AMBO wurde redaktionell überarbeitet und dem Stand vom 29. September 2017 des Rechtsinformationssystems des Bundeskanzleramts (RIS) angepasst.

N.2.2 Arzneimittelgesetz Österreich (ÖAMG) – Stand April 2017

Ergänzt wurden die Neuerungen gemäß BGBl. I Nr. 40/2017, Artikel 23, analog dem Stand vom 13. April 2017 des Rechtsinformationssystems des Bundeskanzleramts (RIS).

N.2.3 Medizinproduktegesetz Österreich (MPG) – Stand Dezember 2017

Das MPG Österreich wurde redaktionell überarbeitet. Wesentliche inhaltliche Änderungen erfolgten nicht.

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 (Online-Version).