

## Neues zur 52. Aktualisierung (Mai 2018)

Liebe Leserin, lieber Leser,

Wasser ist lebenswichtig – diese Feststellung trifft auch auf die Arzneimittelherstellung zu, und hier insbesondere auf die Herstellung von Parenteralia, denn diese bestehen oft zu annähernd 100 % aus Wasser. Kein Wunder, dass an die Herstellung von Wasser für Injektionszwecke besonders hohe Anforderungen gestellt werden. Ob diese auch mit der seit letztem Jahr zur Erzeugung von WFI zugelassenen Membrantechnik erfüllt werden, wird derzeit noch sehr unterschiedlich beurteilt. Im Kapitel 5.B *Erzeugung von Pharmawasser* werden alle relevanten Technologien zur Wasseraufbereitung vorgestellt und bewertet. **Neu: wir zeigen Ihnen die komplizierten Verfahrensabläufe erstmals auch als Video!**

Drei Jahre nach der Revision des *Anhangs 15 „Qualifizierung und Validierung“* hat die ZLG vor kurzem ein neues **Aide-Mémoire zur Prozessvalidierung** veröffentlicht. In diesem Dokument beschreibt die Behörde, welche Erwartungen sie an die Inspektion der Prozessvalidierung stellt. Hier finden Sie einen gut strukturierten Wegweiser für die Planung und Durchführung der Prozessvalidierung mit konkreten Anforderungen und Antworten auf häufig gestellte Fragen. Darüber hinaus enthält das AIM ausführliche Informationen zur Prozessentwicklung und zum Einsatz von Quality by Design. Dieses Aide-Mémoire ist aus unserer Sicht ein sehr informatives und damit wichtiges Dokument für die Pharmazeutische Industrie – so wichtig, dass wir es in Zusammenarbeit mit concept Heidelberg ins Englische übersetzt haben.

Ein weiteres Highlight, das wir unbedingt hervorheben möchten, ist die **GDP-Audit-Checkliste**. Sie wurde komplett überarbeitet und referenziert neu auch auf die EU-GDP-Leitlinien für Wirkstoffe. Die Checkliste ist einsetzbar für Audits und Selbstinspektionen. So sparen Sie Zeit und können sicher sein, alle Anforderungen zu erfüllen.

Das ist noch nicht alles! Damit Sie direkt sehen, welche weiteren 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 52. Aktualisierung?

### Allgemeines

Autoren  
Glossar  
Abkürzungsverzeichnis

### GMP-Praxiswissen

1.L Tätigkeiten im Auftrag  
5.B Erzeugung von Pharmawasser  
22.I Herstellprozess  
24.R GDP-Audit-Checkliste für Lagerung und Transport von Humanarzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten

### GMP-Regularien

C.14 ZLG Glossar  
D.9 Aide-Mémoire 07122901:  
Inspektion der Validierung von Herstellprozessen  
(Prozessvalidierung)  
E.4 AM-HandelsV  
H-Kapitel EU-GMP-Leitfaden  
J.3.C ICH Q3C(R6) Leitlinie für Restlösungsmittel

## GMP-Praxiswissen

### Kapitel 1 Qualitätsmanagementsysteme

#### 1.L Tätigkeiten im Auftrag

Die Vergabe von Dienstleistungen an Dritte (Outsourcing) spielt eine zunehmend wichtige Rolle vor dem Hintergrund wachsender Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel einerseits und dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen andererseits. Outsourcing ermöglicht eine Fokussierung auf Kernkompetenzen sowohl beim Auftraggeber als auch beim Auftragnehmer. So bietet sich Outsourcing z.B. beim Einsatz spezieller Technologien oder teurer Ausrüstung an, ermöglicht Zugriff auf externes Fachwissen und schafft gleichzeitig Ressourcen im eigenen Betrieb.

Die rechtlichen Grundlagen für die Vergabe von Tätigkeiten sind auf europäischer Ebene in der Richtlinie 2003/94/EG verankert und im Kapitel 7 des EU-GMP-Leitfadens weiter ausgeführt. Die Umsetzung in nationales Recht ist durch die AMWHV gegeben. Grundsätzlich gilt, dass die Verantwortung für die vergebenen Tätigkeiten letztlich beim Auftraggeber verbleibt.

Die Sicherstellung, dass ein Arzneimittel unter Einhaltung aller rechtlichen Vorschriften hergestellt und geprüft wurde, unterliegt in letzter Instanz immer dem Auftraggeber bzw. der Sachkundigen Person des Auftraggebers. Daher ist es von großer Wichtigkeit, alle notwendigen Verfahren zur Auswahl, Qualifizierung und Überwachung von Dienstleistern im QS-System des Auftraggebers zu beschreiben. Außerdem müssen die jeweiligen Aufgaben und Zuständigkeiten in einem Verantwortungsabgrenzungsvertrag festgehalten werden. Hierzu zählt auch die Weitergabe von Informationen in beide Richtungen. Der Auftraggeber ist verpflichtet, die Qualität der Dienstleistungen kontinuierlich zu überwachen und die Aktualität der vertraglichen Vereinbarungen im Product Quality Review zu prüfen.

Der Verantwortungsabgrenzungsvertrag muss sicherstellen, dass alle Aufgaben den beteiligten Parteien so zugeordnet werden, dass keine Lücken oder Überschneidungen entstehen. Insbesondere der Umgang mit Änderungen und Abweichungen bedarf einer klaren Regelung.

Bei der Erstauditierung eines Dienstleisters stehen dessen QS-System und die damit verbundenen allgemeinen Abläufe im Vordergrund. Folgeaudits sollten risikobasiert ausgerichtet werden. Ein wesentliches Ziel des Audits besteht darin, den Vertragspartner persönlich kennen zu lernen und damit eine Vertrauensbasis für die weitere Zusammenarbeit zu schaffen. (Dr. Frank Böttcher, RA Dr. Martin Wesch)

## **Kapitel 5 Pharmawasser**

### **5.B Erzeugung von Pharmawasser**

Bei der Erzeugung von Pharmawasser wird das Trinkwasser zunächst einer Vorbehandlung unterzogen, um Inhaltsstoffe, die bei der weiteren Aufbereitung unerwünscht sind, zu entfernen. Zu den Vorbehandlungsverfahren zählen die Filtration, die chemische Stabilisierung, die UV-Bestrahlung und die Enthärtung mittels Ionenaustausch. Welche Verfahren zum Einsatz kommen, richtet sich nach der Ausgangsqualität des Speisewassers, die durch eine Wasseranalyse bestimmt wird.

Zur Erzeugung von Gereinigtem Wasser werden unterschiedliche Verfahren in sogenannten Aufbereitungsanlagen kombiniert. Die Technologie der Umkehrosmose ist zur Herstellung von gereinigtem Wasser weit verbreitet und wird häufig durch eine Elektrodeionisation ergänzt.

Gereinigtes Wasser dient als Ausgangsprodukt für die Herstellung von Hochgereinigtem Wasser (HPW) und Wasser für Injektionszwecke (WFI). Während HPW durch Membrantechnik erzeugt werden darf, war bisher für WFI die Destillation als alleinige Erzeugungsmethode vorgeschrieben. Seit April 2017 gilt die neue EP-Monographie für Wasser für Injektionszwecke. Damit ist nun die Herstellung von WFI mittels Membrantechnik auch in Europa erlaubt. Die Vorteile und möglichen Risiken einer kalten WFI-Erzeugung mittels Membrantechnik werden ausführlich diskutiert.

Funktionsweise und Einsatzmöglichkeiten verschiedener Technologien, wie Ionenaustausch, Umkehrosmose, Elektrodeionisation, Ultrafiltration und die verschiedenen Technologien bei der Destillation werden eingehend beschrieben und hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile bewertet (Dr. Herbert Bendlin, Fritz Röder).

## **Kapitel 22 Medizinprodukte**

### **22.1 Herstellprozess**

Der Herstellprozess nimmt eine besondere Stellung in der Prozesslandschaft einer Medizintechnikfirma ein. Alle Bemühungen des Qualitätsmanagementsystems sind auf die Sicherheit und die Leistungsfähigkeit des Medizinprodukts ausgerichtet. Das Ergebnis des Herstellprozesses ist das fertige Medizinprodukt. Damit steht der Herstellprozess am Ende einer Kette vieler Voraussetzungen, die in der Medizintechnik erfüllt werden müssen. Grundsätzlich ist eine gewisse Flexibilität bezüglich der Kontrollen in der Herstellung und Verarbeitung von Medizinprodukten erlaubt. Es liegt in der Verantwortung der Organisation, die erforderlichen Kontrollen und Akzeptanzkriterien festzulegen, um zu gewährleisten, dass Medizinprodukte sicher und wirksam sind und den festgelegten Anforderungen entsprechen. Die Endabnahme und Freigabe muss protokolliert werden, bevor die CE-Kennzeichnung (in Europa) aufgebracht werden darf. (Arian Mingo, Claudia Pachl)

## **Kapitel 24 Lagerung und Transport**

### **24.R GDP-Audit-Checkliste für Lagerung und Transport von Humanarzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten**

Die GDP-Audit-Checkliste wurde komplett überarbeitet und aktualisiert. Neu sind die EU-GDP-Leitlinien für Wirkstoffe als Referenz mit aufgenommen worden. Hier die vollständige Liste der berücksichtigten Regularien:

- EU-GDP-Leitlinien für Humanarzneimittel
- EU-GDP-Leitlinie für Wirkstoffe
- EU-GMP-Leitfaden
- WHO TRS Nr. 957 (2010), Annex 5
- DIN EN ISO 13485:2016

Mit über 700 Fragen ist die Checkliste ein praxisorientiertes Arbeitsmittel zur Vorbereitung und Durchführung von Selbstinspektionen mit Schwerpunkt GDP. Für Sie bedeutet das im Alltag nicht nur eine enorme Zeitersparnis, sondern auch die Sicherheit, alle Anforderungen zu erfüllen.

Schritt für Schritt lässt sich anhand des Fragenkatalogs die Einhaltung sämtlicher GDP-Anforderungen an die Bereiche des Produktlebenszyklus von Humanarzneimitteln, deren Wirkstoffen sowie Medizinprodukten überwachen, prüfen und direkt dokumentieren. Die Checkliste kann natürlich auch zur Auditierung von Dienstleistern in diesem Umfeld verwendet werden.

## GMP Regularien

### C Verfahrensanweisungen der ZLG

#### C.14 Glossar für die Arzneimittelüberwachung

Das Glossar wurde von der ZLG aktualisiert.

### D Aide-Mémoire

#### D.9 Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Drei Jahre sind vergangen seit der Veröffentlichung des revidierten Anhang 15 „Qualifizierung und Validierung“. Nun hat die ZLG ein neues Aide-Mémoire zur Inspektion der Prozessvalidierung verfasst, das dem Leser einen gut strukturierten Wegweiser für die Planung und Durchführung der Prozessvalidierung liefert. Hier beschreibt die Behörde, welche Erwartungen sie an die Inspektion der Prozessvalidierung stellt. Die Inhalte aller wichtigen Validierungsdokumente werden detailliert aufgelistet, alle wichtigen Voraussetzungen für die Durchführung erläutert. Hier gibt es auch konkrete Antworten auf häufig gestellte Fragen, z.B. zur Anzahl der Validierungschargen, zur Freigabe, zu Challenge-Tests u.v.m.

Zwei wichtige Themen werden besonders ausführlich behandelt:

- der Einsatz von Qualitätsrisikomanagement (QRM)
- die Gestaltung der fortgesetzten Prozessverifikation (OPV)

Dabei konzentriert sich das Aide-Mémoire nicht nur auf das Kernthema Prozessvalidierung als Gegenstand der Inspektion, sondern liefert auch wichtige Informationen rund um die Prozessentwicklung als Voraussetzung für einen validierbaren Prozess. Und es begnügt sich nicht mit der Darstellung der Prozessvalidierung „as is“, sondern beschreibt den Einsatz neuer Konzepte für ein vertieftes Prozessverständnis als Voraussetzung für den Einsatz moderner Herstellungstechnologien.

Aufgrund seiner Bedeutung für die Pharmazeutische Industrie haben wir dieses Dokument in Zusammenarbeit mit concept heidelberg für Sie ins Englische übersetzen lassen.

### E Gesetzen und Richtlinien Deutschland

#### E.4 AM-HandelsV

Es erfolgten Korrekturen in der Einleitung und in §13.

### H Gesetze und Richtlinien Europa

#### H.1-H.6.17 EU-GMP-Leitfaden

Diese H-Kapitel wurden redaktionell überarbeitet und im Layout vereinheitlicht.

## J ICH-Leitlinien

### J.3.C ICH Q3C(R6) Leitlinie für Restlösungsmittel

Die Leitlinie ICH Q3C (R6) wurde ergänzt um

- Triethylamin, das neu als Lösungsmittel der Klasse 3 eingestuft und aufgenommen wurde, mit einem PDE von 62,5 mg/Tag und
- Methylisobutylketon, das nicht mehr in Klasse 3, sondern neu als Lösungsmittel der Klasse 2 (Lösungsmittel mit inhärenter Toxizität) eingestuft und gelistet wurde, mit einem PDE von 45 mg/Tag. Diese Einstufung ergab sich aus aktuellen Studien zur Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen.

Diese Leitlinie der ICH erhalten Sie mit einer deutschen Übersetzung unseres Verlags.

## 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 Personenzulassung**

Die Personenzulassung 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, 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.