

**Anlage der Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV –
im Bundesanzeiger vom 27. Mai 2015**

EudraLex

**Vorschriften für Arzneimittel in der Europäischen Union,
Band 4**

Gute Herstellungspraxis

Human- und Veterinärarzneimittel

**Teil II: Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung
als Ausgangsstoffe**

Status des Dokuments: Überarbeitung

Begründung der Änderungen: Überarbeitung von Abschnitt 1.2 zwecks Berücksichtigung der kompletten Überarbeitung verschiedener Anhänge zum GMP-Leitfaden; somit kann bei Wirkstoffen und Ausgangsstoffen Teil I nicht länger gefolgt werden. Außerdem wurde Abschnitt 1.2 um eine Klärung der Beziehung zwischen Abschnitt 17 des vorliegenden Teil II und den demnächst erscheinenden Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel erweitert. Ein nicht mehr aktueller Verweis auf Anhang 20 in Abschnitt 2.21 wurde abgeändert.

Frist für das Inkrafttreten: 1. September 2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Zielsetzung
- 1.2 Maßgebliche Vorschriften
- 1.3 Geltungsbereich

2 Qualitätsmanagement

- 2.1 Grundsätze
- 2.2 Qualitätsrisikomanagement
- 2.3 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)einheit(en)
- 2.4 Verantwortung für Produktionsaktivitäten
- 2.5 Interne Audits (Selbstinspektion)
- 2.6 Produktqualitätsüberprüfungen

3 Personal

- 3.1 Qualifikationen des Personals
- 3.2 Personalhygiene
- 3.3 Berater

4 Gebäude und Anlagen

- 4.1 Design und Bauart
- 4.2 Betriebsmittel
- 4.3 Wasser
- 4.4 Containment (separate Bereiche)
- 4.5 Beleuchtung
- 4.6 Abwasser und Abfall
- 4.7 Betriebshygiene und Wartung

5 Prozessausrüstung

- 5.1 Design und Bauart
- 5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung
- 5.3 Kalibrierung
- 5.4 Computergestützte Systeme

6 Dokumentation und Protokolle

- 6.1 Dokumentationssystem und Spezifikationen
- 6.2 Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch
- 6.3 Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe
- 6.4 Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte)
- 6.5 Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)
- 6.6 Prüfprotokolle
- 6.7 Überprüfung der Chargenprotokolle

7 Materialmanagement

- 7.1 Allgemeine Kontrollen
- 7.2 Wareneingang und Quarantäne
- 7.3 Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion
- 7.4 Lagerung
- 7.5 Nachbewertung

8 Produktion und Inprozesskontrollen

- 8.1 Produktionsaktivitäten
- 8.2 Zeitgrenzen
- 8.3 Inprozessprobenahme und –kontrollen
- 8.4 Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen
- 8.5 Kontaminationskontrolle

9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten

- 9.1 Allgemeine Anforderungen
- 9.2 Verpackungsmaterialien
- 9.3 Vergabe von Etiketten und Kontrolle
- 9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge

10 Lagerung und Vertrieb

- 10.1 Lagerverfahren
- 10.2 Vertriebsverfahren

11 Laborkontrollen

- 11.1 Allgemeine Kontrollen
- 11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen
- 11.3 Validierung von Prüfverfahren
- 11.4 Analysenzertifikate
- 11.5 Stabilitätsprüfung von Wirkstoffen
- 11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstestdaten
- 11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster

12 Validierung

- 12.1 Validierungspolitik
- 12.2 Validierungsdokumentation
- 12.3 Qualifizierung
- 12.4 Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung
- 12.5 Prozessvalidierungsprogramm
- 12.6 Periodische Überprüfung validierter Systeme
- 12.7 Reinigungsvalidierung
- 12.8 Validierung von Prüfverfahren

13 Änderungskontrolle (Change Control)

14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien

- 14.1 Zurückweisung
- 14.2 Aufarbeitung (reprocessing)
- 14.3 Umarbeitung (reworking)
- 14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln
- 14.5 Rückgaben

15 Beanstandungen und Rückrufe

16 Lohnhersteller (einschließlich Labore)

17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer

- 17.1 Anwendbarkeit
- 17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte
- 17.3 Qualitätsmanagement
- 17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten
- 17.5 Stabilität
- 17.6 Weitergabe von Informationen
- 17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen
- 17.8 Umgang mit Rückgaben

18 Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden

- 18.1 Allgemeine Anforderungen
- 18.2 Zellbankwartung und -protokollierung
- 18.3 Zellkultur / Fermentation
- 18.4 Ernte, Isolierung und Reinigung
- 18.5 Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung

19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen

- 19.1 Allgemeine Anforderungen
- 19.2 Qualität
- 19.3 Ausrüstung und Anlagen
- 19.4 Prüfung von Rohmaterialien
- 19.5 Herstellung
- 19.6 Validierung
- 19.7 Änderungen
- 19.8 Prüfung
- 19.9 Dokumentation

20 Glossar

1 Einleitung

Diese Leitlinie wurde im November 2000 als Anhang 18 zum GMP-Leitfaden, der die Zustimmung der EU zu dem ICH Q7A Dokument widerspiegelt, veröffentlicht und seither von Herstellern und GMP-Inspektoraten auf freiwilliger Basis genutzt. Artikel 46 (f) der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 50 (f) der Richtlinie 2001/82/EG, geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG bzw. 2004/28/EG, legt den Inhabern von Herstellungserlaubnissen als neue Verpflichtung auf, nur noch Wirkstoffe einzusetzen, die im Einklang mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt worden sind. Die Richtlinien sagen weiterhin aus, dass die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe als ausführliche Leitlinien zu übernehmen sind. Die Mitgliedstaaten sind übereingekommen, dass der Text des früheren Anhangs 18 die Basis für die ausführlichen Leitlinien bilden soll, sodass er nunmehr Teil II des GMP-Leitfadens darstellt.

1.1 Zielsetzung

Diese Leitlinien sollen als Anleitung bezüglich der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die Herstellung von Wirkstoffen im Rahmen eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems dienen. Sie sollen außerdem dabei helfen zu gewährleisten, dass alle Wirkstoffe die Anforderungen an Qualität und Reinheit erfüllen, welche sie zu besitzen vorgeben oder laut Deklaration besitzen sollen.

In diesen Leitlinien umfasst der Begriff "Herstellen" alle Abläufe von Warenannahme, Produktion, Verpackungen, Umpacken, Kennzeichnen, Umetkettieren, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Vertrieb von Wirkstoffen sowie die damit verbundenen Kontrollen. Der Ausdruck "sollen" weist in diesem Zusammenhang auf Empfehlungen hin, von deren Anwendbarkeit auszugehen ist, es sei denn, sie sind nachweislich nicht anwendbar oder wurden in einem relevanten Anhang des GMP-Leitfadens geändert oder durch eine Alternative ersetzt, die mindestens ein gleichwertiges Maß an Qualitätssicherung gewährleistet.

Der GMP-Leitfaden als Ganzes deckt weder Sicherheitsaspekte bezüglich des an der Herstellung beteiligten Personals noch Umweltschutzaspekte ab. Derartige Kontrollen fallen unter die Eigenverantwortlichkeit des Herstellers und werden durch andere Rechtsvorschriften geregelt.

Diese Leitlinien beabsichtigen nicht, Zulassungsanforderungen zu definieren oder Arzneibuchanforderungen zu modifizieren und greifen nicht in die Möglichkeit der zuständigen Behörde ein, spezifische Anforderungen bezüglich der Wirkstoffe im Zusammenhang mit Zulassungen / Herstellungserlaubnissen zu stellen. Sämtliche aus Zulassungsanforderungen hervorgehende Verpflichtungen sind einzuhalten.

1.2 Geltungsbereich

Diese Leitlinien gelten für die Herstellung von Wirkstoffen sowohl für Human- als auch Tierarzneimittel. Sie gelten für die Herstellung steriler Wirkstoffe nur bis zu dem Punkt unmittelbar vor der Sterilisation des Wirkstoffs. Die Sterilisation und die aseptische Aufbereitung steriler Wirkstoffe werden nicht abgedeckt, sondern sollten im Einklang mit den GMP-Grundsätzen und Leitlinien, wie in der Richtlinie 2003/94/EG festgelegt und im GMP-Leitfaden einschließlich dessen Anhang 1

beschrieben, durchgeführt werden.

Im Falle von Ektoparasitika zur Anwendung bei Tieren können andere Standards als diese Leitlinien angewendet werden, sofern diese sicherstellen, dass die Wirkstoffe angemessene Qualität besitzen.

Ausgenommen von diesen Leitlinien sind Vollblut und Plasma, weil die ausführlichen Anforderungen für die Gewinnung und Testung von Blut durch die Richtlinie 2002/98/EG und die diese Richtlinie unterstützenden technischen Anforderungen festgelegt werden; einbezogen sind jedoch Wirkstoffe, die unter Verwendung von Blut oder Plasma als Rohmaterial hergestellt werden.

Schließlich gelten diese Leitlinien nicht für Arzneimittelbulkware. Sie gelten für alle anderen Wirkstoffe, die in den Anhängen des GMP-Leitfadens Einschränkungen unterliegen, insbesondere den Anhängen 2 bis 7, in denen ergänzende Erläuterungen für bestimmte Wirkstofftypen gegeben werden.

Abschnitt 17 bildet eine Anleitung für Parteien die, u.a., Wirkstoffe oder Zwischenprodukte vertreiben oder lagern. Diese Anleitung wird in der in Artikel 47 von Richtlinie 2001/83/EG erwähnten Leitlinie zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Humanarzneimittel ausführlicher dargestellt.

Abschnitt 19 enthält Anleitungen, die nur für die Herstellung von Wirkstoffen gelten, die speziell für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten verwendet werden, obwohl anzumerken ist, dass ihre Anwendung in diesem Fall, wenn auch empfohlen, nicht durch Gemeinschaftsrecht gefordert wird.

Ein "Wirkstoff-Startmaterial" („Active Substance Starting Material“) ist ein Rohmaterial, Zwischenprodukt oder Wirkstoff, der für die Produktion eines Wirkstoffes verwendet wird und der als wichtiges Strukturelement in die Struktur des Wirkstoffes eingebaut wird. Ein Wirkstoff-Startmaterial kann ein Handelsartikel, ein von einem oder mehreren Lieferanten im Rahmen eines Lohnauftrags oder Handelsübereinkommens erworbenes Material, oder ein in der eigenen Anlage produziertes Material sein. Wirkstoff-Startmaterialien haben im Regelfall definierte chemische Eigenschaften und eine definierte Struktur.

Der Hersteller sollte eine Begründung für den Punkt, an dem die Produktion eines Wirkstoffs beginnt, festlegen und dokumentieren. Bei synthetischen Prozessen ist dies bekanntlich der Punkt, an dem "Wirkstoff-Startmaterialien" in den Prozess eingeführt werden. Bei anderen Prozessen (z.B. Fermentation, Extraktion, Reinigung, etc.) sollte die oben erwähnte Begründung von Fall zu Fall vorgenommen werden. Tabelle 1 gibt Erläuterungen zu dem Punkt, an dem das „Wirkstoff-Startmaterial“ normalerweise in den Prozess eingeführt wird. Von diesem Punkt an sollten geeignete GMP-Maßnahmen gemäß diesen Leitlinien auf die folgenden Zwischenprodukt- und/oder Wirkstoffherstellungsschritte angewendet werden. Dies schließt die Validierung kritischer Prozessschritte, deren Einfluss auf die Qualität des Wirkstoffs festgestellt wurde, ein. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Tatsache, dass ein Hersteller einen Prozessschritt validiert, diesen Schritt nicht automatisch zu einem kritischen Schritt macht. Die Anweisungen im vorliegenden Dokument werden üblicherweise auf die in Tabelle 1 grau unterlegten Schritte angewendet. Aus ihr ist nicht abzuleiten, dass alle dort aufgeführten Schritte vollzogen werden sollten. Das Ausmaß der GMP Anwendung bei der Wirkstoffherstellung sollte mit dem Prozessfortschritt von frühen Herstellungsschritten bis zu den letzten Schritten, der Reinigung und Verpackung zunehmen. Die physikalische Verarbeitung von Wirkstoffen wie z.B. Granulierung, Dragierung oder physikalische Beeinflussung der Korngröße (z.B.

Mahlen, Mikronisieren) sollten mindestens entsprechend der Maßstäbe dieser Leitlinien durchgeführt werden. Diese Leitlinien gelten nicht für Schritte, die vor dem ersten Einsatz des oben definierten "Wirkstoff-Startmaterials" liegen.

Folgender Hinweis (der auf die deutsche Fassung keine Auswirkungen hat) befindet sich an dieser Stelle in der englischen Version: *"Im Rest dieser Leitlinien wird wiederholt der Ausdruck "Active Pharmaceutical Ingredient (API)" verwendet. Er sollte als austauschbar mit dem Ausdruck "Active Substance" betrachtet werden."* Das Glossar in Abschnitt 20 des Teils II sollte nur im Zusammenhang mit Teil II angewendet werden. Einige der dort gebrauchten Ausdrücke sind auch bereits im Teil I des GMP-Leitfadens definiert; diese sollten bei Anwendung des Teils I auch nur im Zusammenhang mit Teil I benutzt werden.

Tabelle 1 Anwendung dieses Leitfadens auf die Wirkstoffherstellung

Herstellungstyp	Anwendung des Leitfadens auf Schritte (grau markiert) des jeweiligen Herstellungstyps				
chemische Herstellung	Produktion des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (<i>API starting material</i>)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (<i>API starting material</i>) in den Prozess	Produktion von Zwischenprodukt(en)	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus tierischen Quellen stammender Wirkstoff	Gewinnung des Organs, der Flüssigkeit oder des Gewebes	Zerlegung, Mischen und/oder initiale Verarbeitung	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (<i>API starting material</i>) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus pflanzlichen Quellen extrahierter Wirkstoff	Gewinnung der Pflanze	Zerlegung und initiale Extraktion(en)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (<i>API starting material</i>) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
als Wirkstoff verwendete Kräuterextrakte	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)	-	weitere Extraktion	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus zerkleinerten oder pulverisierten Kräutern bestehender Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen und/oder Anbau und Ernte	Zerschneiden / Zerkleinerung	-	-	physikalische Verarbeitung und Verpackung
Biotechnologie: Fermentation / Zellkultur	Anlegen einer Masterzellbank und einer Arbeitszellbank	Pflege der Arbeitszellbank	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
"Klassische" Fermentation zur Wirkstoffherstellung	Anlegen einer Zellbank	Pflege der Zellbank	Zugabe der Zellen zur Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung



2 Qualitätsmanagement

2.1 Grundsätze

2.10 Alle an der Herstellung beteiligten Personen sollten für die Qualität verantwortlich sein.

2.11 Jeder Hersteller sollte ein effektives Qualitätsmanagementsystem erstellen, dokumentieren und umsetzen, an dem das Management und das entsprechende Herstellungspersonal aktiv beteiligt sind.

2.12 Das Qualitätsmanagementsystem sollte die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie alle Aktivitäten umfassen, die notwendig sind, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die vorgesehenen Spezifikationen für Qualität und Reinheit erfüllt. Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten definiert und dokumentiert werden.

2.13 Es sollten eine oder mehrere Qualitäts(sicherungs)einheit(en) vorhanden sein, die von der Produktion unabhängig sind und sowohl Aufgaben der Qualitätssicherung (QS) als auch der Qualitätskontrolle (QK) übernehmen. Dies kann in Abhängigkeit von Größe und Struktur des Unternehmens in Form getrennter QS- und QK-Einheiten oder einer einzelnen Person oder Gruppe erfolgen.

2.14 Die zur Freigabe von Zwischenprodukten und Wirkstoffen berechtigten Personen sollten festgelegt werden.

2.15 Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung protokolliert werden.

2.16 Jede Abweichung von festgelegten Verfahren sollte dokumentiert und begründet werden. Kritische Abweichungen sollten untersucht und die Untersuchungen sowie die daraus resultierenden Schlussfolgerungen dokumentiert werden.

2.17 Es sollten keine Materialien freigegeben oder verwendet werden, die noch nicht einer vollständigen, zufriedenstellenden Bewertung durch die Qualitäts(sicherungs)einheit(en) unterzogen wurden, es sei denn, es wurden geeignete Systeme installiert, die ein derartiges Vorgehen zulassen (z.B. Freigabe unter Quarantäne, wie in Abschnitt 10.20 beschrieben, oder die Verwendung von Rohmaterialien oder Zwischenprodukten, deren Bewertung noch nicht abgeschlossen ist).

2.18 Es sollten Verfahren für die rechtzeitige Benachrichtigung des verantwortlichen Führungspersonals über behördliche Inspektionen, schwerwiegende GMP-Mängel, Produktfehler und damit zusammenhängende Maßnahmen (z.B. qualitätsbezogene Beanstandungen, Rückrufe, behördliche Maßnahmen, etc.) vorhanden sein.

2.19 Um das Qualitätsziel zuverlässig zu erreichen, muss ein umfassend angelegtes und korrekt umgesetztes Qualitätswesen einsch. Guter Herstellungspraxis, Qualitätskontrolle und Qualitätsrisikomanagement vorhanden sein.

2.2 Qualitätsrisikomanagement

2.20 Das Qualitätsrisikomanagement ist ein systematischer Prozeß zur Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung von Risiken für die Wirkstoffqualität. Er kann sowohl proaktiv als auch retrospektiv angewandt werden.

2.21 Das System für das Qualitätsrisikomanagement sollte gewährleisten, dass:

- die Bewertung der Qualitätsrisiken auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen mit den Vorgängen beruht und letztlich, durch Kommunikation mit dem Wirkstoffverwender, mit dem Patientenschutz verbunden ist
- Aufwand, Formalität und Dokumentation der Vorgänge zum Qualitätsrisikomanagement sollten in angemessenem Verhältnis zum Risiko stehen

Beispiele für Verfahren im Qualitätsrisikomanagement und dessen Anwendungen finden sich unter anderem in Teil III des GMP-Leitfadens.

2.3 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)einheit(en)

2.30 Die Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sollten bei allen qualitätsbezogenen Angelegenheiten hinzugezogen werden.

2.31 Die Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sollte(n) sämtliche qualitätsrelevanten Dokumente überprüfen und genehmigen.

2.32 Die Hauptverantwortlichkeiten der unabhängigen Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sollten nicht delegiert werden. Diese Verantwortlichkeiten sollten schriftlich niedergelegt werden und folgende Punkte, auf die sie jedoch nicht beschränkt sein müssen, umfassen:

1. Freigabe oder Zurückweisung sämtlicher Wirkstoffe. Freigabe oder Zurückweisung von Zwischenprodukten für den Einsatz außerhalb der Kontrolle der Herstellerfirma;
2. Schaffung eines Systems zur Freigabe oder Zurückweisung von Rohmaterialien, Zwischenprodukten, Verpackungs- und Etikettiermaterial;
3. Überprüfung der vollständigen Chargenherstellungs- und -prüfprotokolle auf kritische Prozessschritte vor der Freigabe des Wirkstoffs für den Vertrieb;
4. Sicherstellung, dass kritische Abweichungen untersucht und behoben werden;
5. Genehmigung aller Spezifikationen und Muster-Herstellungsanweisungen;
6. Genehmigung aller Verfahren, die die Qualität der Zwischenprodukte oder Wirkstoffe beeinflussen;
7. Sicherstellung, dass interne Audits (Selbstinspektionen) durchgeführt werden;
8. Genehmigung von Lohnherstellern für Zwischenprodukte und Wirkstoffe;
9. Genehmigung von Änderungen, die potentiell die Qualität der Zwischenprodukte oder Wirkstoffe beeinflussen;
10. Überprüfung und Genehmigung von Validierungsplänen und -aufzeichnungen;
11. Sicherstellung, dass qualitätsbezogene Beanstandungen untersucht und behoben werden;
12. Sicherstellung, dass für die Wartung und Kalibrierung kritischer Ausrüstung wirksame Systeme verwendet werden;
13. Sicherstellung, dass die Materialien in geeigneter Weise getestet und die Ergebnisse aufgezeichnet werden;
14. Sicherstellung, dass gegebenenfalls Stabilitätsdaten für Zwischen-

- produkte und/oder Wirkstoffe vorhanden sind, die die Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten sowie Lagerbedingungen stützen;
15. Durchführung von Produktqualitätsüberprüfungen (gemäß Abschnitt 2.5).

2.4 Verantwortung für Produktionsaktivitäten

Die Verantwortung für Produktionsaktivitäten sollte schriftlich niedergelegt werden und folgende Punkte, auf die sie jedoch nicht beschränkt sein muss, umfassen:

1. Vorbereitung, Überprüfung, Genehmigung und Verteilung der Arbeitsanweisungen für die Produktion von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen gemäß schriftlicher Verfahren;
2. Produktion von Wirkstoffen und gegebenenfalls Zwischenprodukten gemäß vorher genehmigter Arbeitsanweisungen;
3. Überprüfung sämtlicher Chargenherstellungsprotokolle und Sicherstellung, dass diese vollständig erstellt und unterzeichnet wurden;
4. Sicherstellung, dass alle Produktionsabweichungen gemeldet und bewertet wurden, sowie dass kritische Abweichungen untersucht und entsprechende Schlussfolgerungen festgehalten wurden;
5. Sicherstellung, dass die Produktionsstätten sauber und erforderlichenfalls desinfiziert sind;
6. Sicherstellung, dass die notwendigen Kalibrierungen vorgenommen und Aufzeichnungen aufbewahrt werden;
7. Sicherstellung, dass Räumlichkeiten und Ausrüstung gewartet und hierüber Aufzeichnungen aufbewahrt werden;
8. Sicherstellung, dass Validierungspläne und -berichte überprüft und genehmigt werden;
9. Bewertung vorgeschlagener Änderungen an Produkt, Prozess oder Ausrüstung; sowie
10. Sicherstellung, dass neue und gegebenenfalls veränderte Einrichtungen und Ausrüstungsgegenstände qualifiziert werden.

2.5 Interne Audits (Selbstinspektion)

2.50 Um die Einhaltung der GMP-Grundsätze für Wirkstoffe zu verifizieren, sollten regelmäßig interne Audits gemäß einem genehmigten Zeitplan durchgeführt werden.

2.51 Feststellungen aus derartigen Audits sowie Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert und dem verantwortlichen Führungspersonal der Firma vorgelegt werden. Vereinbarte Korrekturmaßnahmen sollten zeitnah und auf wirksame Art und Weise durchgeführt werden.

2.6 Produktqualitätsüberprüfungen

2.60 Für Wirkstoffe sollten regelmäßige Produktqualitätsüberprüfungen mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit eines Prozesses zu verifizieren. Derartige Überprüfungen sollten im Regelfall jährlich vorgenommen und dokumentiert werden und mindestens die folgenden Punkte umfassen:

- Überprüfung der Ergebnisse aus kritischen Inprozesskontrollen und kritischen Wirkstofftests;

- Überprüfung aller Chargen, die die festgelegte(n) Spezifikation(en) nicht erfüllt haben;
- Überprüfung aller kritischen Abweichungen oder Nicht-Einhaltungen und damit verbundener Untersuchungen;
- Überprüfung aller an den Prozessen oder den Prüfmethoden vorgenommenen Änderungen;
- Überprüfung der Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms;
- Überprüfung aller qualitätsbezogenen Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe; sowie
- Eine Überprüfung der Angemessenheit von Korrekturmaßnahmen.

2.61 Die Ergebnisse dieser Überprüfung sollten bewertet und eine Einschätzung abgegeben werden, ob Korrekturmaßnahmen oder eine Revalidierung durchgeführt werden sollten. Die Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrekturmaßnahmen sollten zeitnah und auf wirksame Art und Weise durchgeführt werden.

3 Personal

3.1 Qualifikationen des Personals

3.10 Für die Durchführung und Überwachung der Zwischenprodukt- und Wirkstoffherstellung sollte eine ausreichende Anzahl von Mitarbeitern, die durch angemessene Ausbildung, Schulung und/oder Erfahrung qualifiziert sind, zur Verfügung stehen.

3.11 Die Verantwortlichkeiten aller an der Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen beteiligten Mitarbeiter sollten schriftlich festgelegt werden.

3.12 Schulungen sollten regelmäßig von qualifizierten Personen durchgeführt werden und mindestens die Tätigkeiten, die ein Mitarbeiter ausführt, sowie GMP in Bezug auf die Funktionen des Mitarbeiters abdecken. Aufzeichnungen über Schulungen sollten aufbewahrt werden. Schulungsmaßnahmen sollten periodisch bewertet werden.

3.2 Personalhygiene

3.20 Das Personal sollte gute Hygiene- und Gesundheitsverhaltensweisen praktizieren.

3.21 Die Mitarbeiter sollten saubere, für die von ihnen vorgenommenen Herstellungsaktivitäten geeignete Kleidung tragen, die im Bedarfsfall gewechselt wird. Zusätzliche Schutzkleidung, wie z.B. Kopf-, Gesichts-, Hand- und Armbedeckungen, sollten wenn nötig getragen werden, um Zwischenprodukte und Wirkstoffe vor Verunreinigungen zu schützen.

3.22 Das Personal sollte direkten Kontakt mit Zwischenprodukten oder Wirkstoffen vermeiden.

3.23 Rauchen, Essen, Trinken, Kaugummikauen und die Aufbewahrung von Lebensmitteln sollten auf bestimmte ausgewiesene, von den Herstellungsbereichen getrennte Bereiche beschränkt sein.

3.24 Mitarbeiter, die unter einer ansteckenden Krankheit leiden oder an unbedeckten Körperflächen offene Wunden haben, sollten nicht an Aktivitäten beteiligt sein, die die Qualität von Wirkstoffen beeinträchtigen könnten. Jede Person, die ganz gleich zu welchem Zeitpunkt, an einer wahrnehmbaren Krankheit leidet oder offene Wunden hat (festgestellt entweder durch ärztliche Untersuchung

oder durch Beobachtung des Vorgesetzten) sollte von Aktivitäten ausgeschlossen werden, bei denen der Gesundheitszustand die Qualität der Wirkstoffe beeinträchtigen könnte, bis der Zustand behoben ist oder qualifiziertes medizinisches Personal festgestellt hat, dass ein Einsatz der entsprechenden Person die Sicherheit oder Qualität des Wirkstoffs nicht gefährdet.

3.3 Berater

3.30 Berater, die in Fragen der Herstellung und Kontrolle von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen beraten, sollten über ausreichende Ausbildung, Schulung und Erfahrung oder eine Kombination dieser drei verfügen, um Beratungen für den Bereich, für den sie beauftragt sind, vorzunehmen.

3.31 Es sollten Aufzeichnungen über den Namen, die Adresse, die Qualifikationen und die Art der von den Beratern erbrachten Dienstleistung vorhanden sein.

4 Gebäude und Anlagen

4.1 Design und Bauart

4.10 Die für die Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen verwendeten Gebäude und Anlagen sollten so gelegen, beschaffen und konstruiert sein, dass sie die Reinigung und Wartung sowie die entsprechenden Betriebstätigkeiten nach Art und Stufe der Herstellung erleichtern. Anlagen sollten außerdem so beschaffen sein, dass das Kontaminationspotential minimiert wird. Falls mikrobiologische Spezifikationen für Zwischenprodukte oder Wirkstoffe festgesetzt wurden, sollten Anlagen darüber hinaus so konstruiert sein, dass sie die Exposition gegenüber unzulässigen mikrobiellen Verunreinigungen entsprechend begrenzen.

4.11 Gebäude und Anlagen sollten genügend Raum für eine ordentliche Platzierung von Ausrüstung und Material bieten, um Verwechslungen und Kontamination zu vermeiden.

4.12 Wo die Ausrüstung selbst ausreichend Schutz für das Material bietet (z.B. geschlossene Systeme), kann sie im Freien aufgestellt werden.

4.13 Der Material- und Personalfluss durch Gebäude oder Anlagen sollte so geregelt sein, dass Verwechslungen oder Kontamination vermieden werden.

4.14 Für die folgenden Aktivitäten sollten definierte Bereiche oder andere Kontrollsysteme vorhanden sein:

- Annahme, Identifizierung, Probenahme und Quarantäne eingehender Materialien bis zur Freigabe oder Zurückweisung;

Quarantäne vor der Freigabe oder Zurückweisung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen;

- Probenahme von Zwischenprodukten und Wirkstoffen;
- Lagerung zurückgewiesener Materialien vor der weiteren Verfügung (z.B. Rückgabe, Umarbeitung oder Vernichtung);
- Lagerung freigegebener Materialien;
- Produktionsaktivitäten;
- Verpackungs- und Etikettiervorgänge; sowie
- Labortätigkeiten.

4.15 Dem Personal sollten geeignete und saubere Waschräume und Toiletten

zur Verfügung stehen. Die Waschräume sollten je nach Bedarf mit warmem und kaltem Wasser, Seife oder einem Reinigungsmittel, Heißlufttrockner oder Einweghandtüchern ausgestattet sein. Die Waschräume und Toiletten sollten von den Herstellungsbereichen getrennt, von diesen aus jedoch leicht zugänglich sein. Falls erforderlich sollten geeignete Duschvorrichtungen und/oder Umkleidemöglichkeiten vorhanden sein.

4.16 Laborbereiche/-tätigkeiten sollten üblicherweise von den Produktionsbereichen getrennt gehalten werden. Einige Laborbereiche, vor allem die für Inprozesskontrollen dürfen in Produktionsbereichen liegen, vorausgesetzt, dass die Produktionsvorgänge die Genauigkeit der Labormessungen und umgekehrt das Labor und die dort ablaufenden Vorgänge den Produktionsprozess, die Zwischenprodukte oder die Wirkstoffe nicht beeinträchtigen.

4.2 Betriebsmittel

4.20 Alle Betriebsmittel, die Einfluss auf die Produktqualität haben könnten (z.B. Dampf, Gase, Druckluft sowie Heizung, Belüftung und Klimatisierung), sollten qualifiziert und ausreichend überwacht und Maßnahmen bei einer Grenzwertüberschreitung getroffen werden. Für diese Betriebssysteme sollten Zeichnungen verfügbar sein.

4.21 Falls erforderlich sollten geeignete Belüftungs-, Luftfiltrations- und Abluftsysteme vorhanden sein. Diese Systeme sollten so entworfen und angelegt sein, dass das Risiko einer Kontamination und Kreuz-Kontamination auf ein Minimum beschränkt bleibt, und über Steuerungsmöglichkeiten für Luftdruck, Mikroorganismen (falls erforderlich), Staub, Feuchtigkeit und Temperatur entsprechend der jeweiligen Herstellungsstufe verfügen. Bereiche, in denen Wirkstoffe der Umgebung ausgesetzt sind, sollten besondere Aufmerksamkeit erhalten.

4.22 Wenn die Produktionsbereiche mit Umluft versorgt werden, sollten entsprechende Maßnahmen getroffen werden, um Kontaminations- und Kreuz-Kontaminationsrisiken zu kontrollieren.

4.23 Fest installierte Rohrleitungen sollten ordnungsgemäß identifiziert werden. Dies kann durch die Identifizierung einzelner Leitungen, durch Dokumentation, Computerkontrollsysteme oder Alternativen zu diesen Möglichkeiten erfolgen. Rohrleitungen sollten so angebracht sein, dass ein Kontaminationsrisiko für Zwischenprodukte oder Wirkstoffe vermieden wird.

4.24 Abflüsse sollten ausreichend groß sein und gegebenenfalls mit einem Rohrtrenner oder einer geeigneten Vorrichtung ausgestattet sein, um einen Abwasserrückfluss zu verhindern.

4.4 Wasser

4.30 Das für die Wirkstoffherstellung verwendete Wasser sollte für seinen vorgesehenen Einsatz nachweislich geeignet sein.

4.31 Liegt keine anderweitige Begründung vor, sollte Prozesswasser mindestens den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Trinkwasserqualität entsprechen.

4.32 Falls Trinkwasser für eine Gewährleistung der Wirkstoffqualität nicht ausreicht und strengere chemische und/oder mikrobiologische Spezifikationen für die Wasserqualität notwendig sind, sind geeignete Spezifikationen für die physikalischen/chemischen Eigenschaften, die Gesamtkeimzahl, unzulässige Orga-

nismen und/oder Endotoxine festzulegen.

4.33 Wird das für den Prozess verwendete Wasser vom Hersteller zwecks Erreichen einer bestimmten Qualität aufbereitet, sollte der Aufbereitungsprozess validiert und unter Festlegung geeigneter Aktionsgrenzen überwacht werden.

4.34 Beabsichtigt oder beansprucht der Hersteller eines nicht sterilen Wirkstoffs die Eignung dieses Wirkstoffs für eine Weiterverarbeitung zu sterilen Arzneimitteln, sollte das in den abschließenden Isolierungs- und Aufreinigungsschritten verwendete Wasser überwacht und auf seine Gesamtkeimzahl, unzulässige Organismen sowie Endotoxine kontrolliert werden.

4.4 Containment (separate Bereiche)

4.40 Für die Produktion von stark allergisierenden Materialien (wie z.B. Penicilline oder Cephalosporine) sollten Mono-Produktionsbereiche (dedicated production areas), die Anlagen, Belüftungsvorrichtungen und/oder Prozessausrüstung einschließen können, verwendet werden.

4.41 Mono-Produktionsbereiche sollten auch erwogen werden, wenn infektiöse Materialien oder solche mit hoher pharmakologischer Aktivität oder Toxizität (z.B. bestimmte Steroide oder zytotoxische, gegen Krebs wirksame Stoffe) verarbeitet werden, es sei denn es sind validierte Inaktivierungs- und/oder Reinigungsverfahren festgelegt und werden regelmäßig durchgeführt.

4.42 Es sollten geeignete Maßnahmen fest- und umgesetzt werden, die eine Kreuz-Kontamination von Mitarbeitern, Materialien, etc., die sich von einem Mono-Produktionsbereich in den anderen bewegen, verhindern.

4.43 Alle Produktionsaktivitäten (einschließlich Verwiegen, Mahlen oder Verpacken), mit hoch toxischen, nicht pharmazeutischen Materialien wie Herbizide und Pestizide sollten nicht in den für die Wirkstoffproduktion vorgesehenen Räumlichkeiten und/ oder der entsprechenden Ausrüstung durchgeführt werden. Diese hoch toxischen, nicht pharmazeutischen Materialien sollten separat von Wirkstoffen gehandhabt und gelagert werden.

4.5 Beleuchtung

In allen Bereichen sollte für angemessene Beleuchtung gesorgt werden, um Reinigung, Wartung und ordnungsgemäße Betriebsaktivitäten zu erleichtern.

4.6 Abwasser und Abfall

Abwasser, Müll und andere Abfälle (z.B. Feststoffe, flüssige Stoffe oder gasförmige Nebenprodukte aus der Herstellung) in und aus Gebäuden sowie der unmittelbaren Umgebung sollten sicher, rasch und auf hygienische Art und Weise entsorgt werden. Behälter und/oder Rohrleitungen für Abfallstoffe sollten deutlich gekennzeichnet sein.

4.7 Betriebshygiene und Wartung

4.70 Alle für die Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen eingesetzten Gebäude sollten ordnungsgemäß gewartet und instandgesetzt sowie in einem sauberen Zustand gehalten werden.

4.71 Es sollten schriftliche Anweisungen erstellt werden, die die Verantwortlichkeiten, die Zeitpläne, Methoden, Ausrüstung und Materialien für die Reini-

gung von Gebäuden und Anlagen festlegen.

4.72 Wenn nötig sollten schriftliche Anweisungen auch für den Einsatz geeigneter Rodentizide, Insektizide, Fungizide, Begasungsmittel sowie Reinigungs- und Desinfektionsmittel ausgearbeitet werden, um eine Kontamination von Ausrüstung, Rohmaterialien, Pack-/Etikettiermaterialien, Zwischenprodukten und Wirkstoffen zu verhindern.

5 Prozessausrüstung

5.1 Design und Bauart

5.10 Die für die Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen eingesetzte Ausrüstung sollte die erforderliche Beschaffenheit und angemessene Größe aufweisen sowie sich an einem für die vorgesehene Verwendung, Reinigung, Desinfektion (wo zutreffend) und Wartung geeigneten Ort befinden.

5.11 Ausrüstungsgegenstände sollten so konstruiert sein, dass mit Rohmaterialien, Zwischenprodukten oder Wirkstoffen in Berührung kommende Oberflächen die Qualität der Zwischenprodukte und Wirkstoffe nicht über die amtlichen oder anderweitig festgelegten Spezifikationen hinaus verändern.

5.12 Produktionsausrüstung sollte nur innerhalb ihres qualifizierten Betriebsbereichs verwendet werden.

5.13 Größere Ausrüstungsgegenstände (z.B. Rührwerke, Lagerbehälter) sowie fest installierte Herstellungslinien, die für die Produktion von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen eingesetzt werden, sollten ordnungsgemäß identifiziert sein.

5.14 Alle mit dem Betrieb der Ausrüstung in Verbindung stehende Substanzen, wie z.B. Schmiermittel, Heizflüssigkeiten oder Kühlmittel, sollten nicht so mit Zwischenprodukten oder Wirkstoffen in Berührung kommen, dass ihre Qualität über die amtlich oder anderweitig festgelegten Spezifikationen hinaus verändert wird. Jegliche Abweichung von diesem Prinzip sollte bewertet werden, um sicherzustellen, dass keine schädlichen Einflüsse auf die Eignung des Materials für seinen Verwendungszweck auftreten. Wann immer möglich sollten lebensmittelechte Schmiermittel und Öle verwendet werden.

5.15 Wenn erforderlich, sollten geschlossene Systeme eingesetzt werden. Werden offene Systeme verwendet bzw. wird die Ausrüstung geöffnet, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden um das Risiko einer Kontamination zu minimieren.

5.16 Für die Ausrüstung und kritische Installationen (z.B. Instrumenten- und Betriebsmittelsysteme) sollten aktuelle Zeichnungen vorhanden sein.

5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung

5.20 Für die vorbeugende Wartung der Ausrüstung sollten Zeitpläne und Verfahren (einschließlich der Zuweisung von Verantwortlichkeiten) ausgearbeitet werden.

5.21 Es sollten schriftliche Verfahren für die Reinigung der Ausrüstung und ihre anschließende Freigabe für die Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen erstellt werden. Die Reinigungsverfahren sollten detailliert genug sein, um es dem Bedienpersonal zu ermöglichen, jede Art von Ausrüstung auf reproduzierbare und wirksame Art zu reinigen. Derartige Verfahren sollten folgende Punkte einschließen:

- Verantwortungszuweisung für die Reinigung der Ausrüstung;
- Reinigungszeitpläne, die soweit angezeigt, Desinfektionszeitpläne einschließen;
- eine vollständige Beschreibung der für die Reinigung verwendeten Methoden und Materialien, einschließlich der Verdünnung von Reinigungsmitteln, die für die Reinigung der Ausrüstung eingesetzt werden;
- soweit angezeigt, Instruktionen für die Demontage sowie die anschließende Montage eines jeden Ausrüstungsgegenstands, um eine ordnungsgemäße Reinigung zu gewährleisten;
- Anweisungen für das Entfernen oder Unkenntlichmachen vorheriger Chargenkennzeichnungen;
- Arbeitsanweisungen für den Schutz gereinigter Ausrüstungsgegenstände gegen Verunreinigung vor dem Einsatz;
- Inspektion der Ausrüstung auf Reinheit unmittelbar vor Gebrauch, falls praktikabel; sowie
- Festlegung eines maximalen Zeitraums zwischen dem Ende der Fertigung und der Reinigung der Ausrüstung, falls erforderlich.

5.22 Ausrüstungsgegenstände und Utensilien sollten gereinigt, gelagert und soweit angezeigt, desinfiziert oder sterilisiert werden, um Kontamination oder Übertragung von Material zu verhindern, das die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs über die amtlich oder anderweitig festgelegten Spezifikationen hinaus verändern würde.

5.23 Wird die Ausrüstung für kontinuierliche Produktion oder Kampagnenproduktion von aufeinander folgenden Chargen des gleichen Zwischenprodukts oder Wirkstoffs eingesetzt, sollte die Ausrüstung in angemessenen Abständen gereinigt werden, um Bildung und Übertragung von Verunreinigungen (z.B. Abbauprodukten oder unzulässigen Mengen von Mikroorganismen) zu verhindern.

5.24 Ausrüstungsgegenstände, die nicht ausschließlich der Produktion eines bestimmten Produkts vorbehalten sind, sollten zwischen der Produktion verschiedener Materialien gereinigt werden, um eine Kreuz-Kontamination zu verhindern.

5.25 Akzeptanzkriterien für Rückstände und die Wahl der Reinigungsverfahren und -mittel sollten festgelegt und begründet werden.

5.26 Die Ausrüstung sollte hinsichtlich ihres Inhalts und ihres Reinheitsstatus auf geeignete Weise gekennzeichnet werden.

5.3 Kalibrierung

5.30 Kontroll-, Wäge-, Mess-, Überwachungs- und Testgeräte, die für die Gewährleistung der Qualität von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen kritisch sind, sollten gemäß schriftlich festgehaltenen Verfahren und einem festgelegten Zeitplan kalibriert werden.

5.31 Die Ausrüstungskalibrierung sollte unter Verwendung von Standards vorgenommen werden, die auf zertifizierte Standards zurückzuführen sind, falls solche existieren.

5.32 Aufzeichnungen dieser Kalibrierungen sollten aufbewahrt werden.

5.33 Der aktuelle Kalibrierstatus kritischer Ausrüstung sollte bekannt und verifizierbar sein.

5.34 Instrumente, die die Kalibrierkriterien nicht erfüllen, sollten nicht verwen-

det werden.

5.35 Bei kritischen Instrumenten sollten Abweichungen von genehmigten Kalibrierstandards untersucht werden, um festzustellen, ob diese die Qualität des Zwischenprodukts/der Zwischenprodukte oder des Wirkstoffs/der Wirkstoffe, die unter Verwendung dieser Ausrüstung seit der letzten erfolgreichen Kalibrierung hergestellt wurden, beeinflusst haben könnten.-{}-

5.4 Computergestützte Systeme

5.40 Von GMP betroffene computergestützte Systeme sollten validiert werden. Die Tiefe und das Ausmaß der Validierung hängen davon ab, wie vielfältig, komplex und kritisch die Computeranwendung ist.

5.41 Eine geeignete Installations- und Funktionsqualifizierung sollte die Eignung der Computerhard- und -software für die Durchführung der vorgesehenen Aufgaben ausweisen.

5.42 Im Handel erhältliche Software, die qualifiziert wurde, erfordert nicht das gleiche Maß an Testung. Wenn ein bestehendes System bei der Installation nicht validiert wurde, könnte eine retrospektive Validierung durchgeführt werden, wenn hierfür geeignete Dokumentation zur Verfügung steht.

5.43 Computersysteme sollten über ausreichende Kontrollmechanismen verfügen, um unberechtigten Zugriff auf oder Veränderungen von Daten zu verhindern. Es sollte Kontrollen zur Verhinderung von Datenverlusten geben (wenn z.B. das System abgeschaltet und die Daten noch nicht erfasst wurden). Es sollten Aufzeichnungen über alle Datenänderungen, die ursprünglichen Einträge, die Personen, die die Änderung vornahmen sowie den Zeitpunkt der Änderung vorhanden sein.

5.44 Für die Bedienung und Wartung von computergestützten Systemen sollten schriftliche Verfahren zur Verfügung stehen.

5.45 Wenn kritische Daten von Hand eingegeben werden, sollte eine zusätzliche Überprüfung der Richtigkeit des Eintrags vorgenommen werden. Dies kann durch einen zweiten Mitarbeiter oder das System selbst erfolgen.

5.46 Mit Computersystemen zusammenhängende Vorfälle, die die Qualität von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen oder die Verlässlichkeit von Aufzeichnungen oder Testergebnissen beeinflussen könnten, sollten festgehalten und untersucht werden.

5.47 Änderungen am computergestützten System sollten anhand eines Änderungsverfahrens durchgeführt und formal genehmigt, dokumentiert und geprüft werden. Aufzeichnungen aller Änderungen, einschließlich Modifikationen und Aufrüstung der Hardware, Software und anderer kritischer Bestandteile des Systems, sollten aufbewahrt werden. Diese Aufzeichnungen sollten belegen, dass sich das System nach wie vor in einem validierten Zustand befindet.

5.48 Wenn ein Systemzusammenbruch oder -versagen zu einem dauerhaften Verlust von Aufzeichnungen führen würde, sollte ein Backup-System installiert werden. Für alle computergestützten Systeme sollte eine Form des Datenschutzes eingerichtet werden.

5.49 Daten können zusätzlich zur computergestützten Erfassung mit einer zweiten Methode aufgezeichnet werden.

6 Dokumentation und Protokolle

6.1 Dokumentationssystem und Spezifikationen

6.10 Alle mit der Herstellung von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen verbundenen Dokumente sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren erstellt, überprüft, genehmigt und verteilt werden. Diese Dokumente können in Papierform oder elektronisch erstellt werden.

6.11 Das Ausstellen, Überarbeiten, Ersetzen und Einziehen sämtlicher Dokumente sollte kontrolliert und zu jedem Dokument eine Überarbeitungshistorie geführt werden.

6.12 Für die Aufbewahrung aller erforderlichen Dokumente (z.B. Berichte zur Entwicklungshistorie, Scale-up (Maßstabserweiterung), technischem Transfer, Prozessvalidierung, Schulungen, Produktion, Kontrollen und Vertrieb) sollte ein Verfahren erstellt werden. Die Aufbewahrungszeiträume für diese Dokumente sollten festgelegt werden.

6.13 Alle Produktions-, Kontroll- und Vertriebsberichte sollten mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum einer Charge hinaus aufbewahrt werden. Bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdatum sollten die Aufzeichnungen nach dem vollständigen Vertrieb einer Charge mindestens drei Jahre lang aufbewahrt werden.

6.14 Wenn Einträge in Aufzeichnungen vorgenommen werden, sollte dies unauslöschlich in den dafür vorgesehenen Feldern unmittelbar nach der Durchführung der jeweiligen Aktivitäten geschehen und die den Eintrag vornehmende Person identifizieren. Korrekturen von Einträgen sollten mit einem Datum versehen und unterschrieben werden und den Originaleintrag lesbar lassen.

6.15 Während ihres Aufbewahrungszeitraums sollten Originale oder Kopien von Aufzeichnungen an dem Ort unverzüglich zu Verfügung stehen, an dem die in diesen Dokumenten beschriebenen Aktivitäten durchgeführt wurden. Aufzeichnungen, die ohne größere Zeitverzögerung von einem anderen Standort elektronisch oder anderweitig beschafft werden können, sind zulässig.

6.16 Spezifikationen, Anweisungen, Verfahren und Aufzeichnungen können entweder im Original oder als echte Kopien, wie z.B. Fotokopien, Mikrofilm, Mikrofiche oder andere genaue Wiedergaben der Originalaufzeichnungen aufbewahrt werden. Werden Verkleinerungstechniken wie Mikroverfilmung oder elektronische Aufzeichnungen verwendet, sollten geeignete Einrichtungen zum Abrufen der Daten und eine Möglichkeit zur Erstellung einer Printversion kurzfristig zugänglich sein.

6.17 Für Rohmaterialien, Zwischenprodukte (falls notwendig), Wirkstoffe, Etikettier- und Verpackungsmaterialien sollten Spezifikationen festgelegt und dokumentiert werden. Zusätzlich sind möglicherweise Spezifikationen für bestimmte andere Materialien erforderlich, wie z.B. Prozesshilfen, Dichtungen oder andere bei der Produktion von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen verwendete Materialien, die die Qualität beeinträchtigen könnten. Für Inprozesskontrollen sollten Akzeptanzkriterien festgelegt und dokumentiert werden.

6.18 Falls elektronische Unterschriften auf Dokumenten verwendet werden, sollten sie authentifiziert und sicher sein.

6.2 Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch

6.20 Aufzeichnungen über Gebrauch, Reinigung, Desinfektion und/oder Sterilisation und Wartung größerer Ausrüstung sollten Datum, Zeit (falls erforderlich),

Produkt und Chargennummer jeder in der betreffenden Ausrüstung verarbeiteten Charge sowie die Person, die die Reinigung und Wartung durchgeführt hat, beinhalten.

6.21 Wenn die Ausrüstung nur für die Mono-Produktion eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs verwendet wird, sind individuelle Ausrüstungsaufzeichnungen nicht nötig, sofern die Chargen des Zwischenprodukts oder des Wirkstoffs lückenlos aufeinander folgen. In Fällen, in denen Mono-Anlagen eingesetzt werden, können die Aufzeichnungen zu Reinigung, Wartung und Verwendung Teil des Chargenprotokolls sein oder getrennt gepflegt werden.

6.3 Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe

6.30 Unter anderem sollten die Aufzeichnungen mindestens folgendes enthalten:

- den Namen des Herstellers, Identität und Menge der Lieferung jeder Charge von Rohmaterialien, Zwischenprodukten oder Etikettier- und Verpackungsmaterialien für Wirkstoffe; den Namen des Lieferanten; falls bekannt, die Kontrollnummer(n) des Lieferanten, ansonsten eine andere Identifikationsnummer; die beim Wareneingang zugewiesene Nummer und das Datum des Wareneingangs;
- die Ergebnisse aller durchgeführten Tests oder Untersuchungen und die hieraus gezogenen Schlussfolgerungen;
- Protokolle, mit Hilfe derer die Verwendung der Materialien rückverfolgt werden kann;
- Dokumentation der Untersuchung und der Überprüfung des Etikettier- und Packmaterials für Wirkstoffe auf Übereinstimmung mit den festgesetzten Spezifikationen; sowie
- die endgültige Entscheidung über zurückgewiesene Rohmaterialien, Zwischenprodukte oder Etikettier- und Verpackungsmaterialien für Wirkstoffe.

6.31 Es sollten (genehmigte) Muster-Etiketten zum Vergleich mit den ausgegebenen Etiketten vorhanden sein.

6.4 Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte)

6.40 Um von Charge zu Charge Gleichförmigkeit zu gewährleisten, sollten Muster-Herstellungsanweisungen für jedes Zwischenprodukt und jeden Wirkstoff von einer Person erstellt, datiert und unterschrieben und von einem Vertreter der Qualitätssicherungseinheit(en) unabhängig davon überprüft, datiert und unterschrieben werden.

6.41 Muster-Herstellungsanweisungen sollten folgende Punkte umfassen:

- den Namen des herzustellenden Zwischenprodukts oder Wirkstoffs und gegebenenfalls einen eindeutigen Referenzcode für das Dokument;
- eine vollständige Liste der Rohmaterialien und Zwischenprodukte, mit ausreichend spezifischen Namen oder Codes, um etwaige besondere Qualitätsmerkmale identifizieren zu können;
- eine genaue Angabe der Menge oder des Mengenverhältnisses eines jeden verwendeten Rohmaterials oder Zwischenprodukts, einschließlich seiner Maßeinheit. Ist die Menge nicht festgelegt, sollte die Berechnung für jede Chargengröße oder Produktionsrate beigefügt werden. Abwei-

- chungen der Mengen sollten angegeben werden, wo sie begründet sind;
- den Produktionsort und die zu verwendende größere Ausrüstung;
 - detaillierte Herstellungsanweisungen, einschließlich:
 - Reihenfolge, die zu beachten ist,
 - Grenzbereiche für die zu verwendenden Prozessparameter,
 - Anweisungen für die Probenahme und Inprozesskontrollen, gegebenenfalls samt ihrer Akzeptanzkriterien,
 - Zeitgrenzen für die Durchführung einzelner Prozessschritte und/oder gegebenenfalls des gesamten Prozesses; sowie
 - den zu erwartenden Ausbeutebereich in geeigneten Phasen der Verarbeitung oder zu bestimmten Zeitpunkten;
 - falls erforderlich besondere Anmerkungen und Vorsichtsmaßnahmen, die zu befolgen sind, oder Querverweise auf diese; sowie
 - Anweisungen für die Lagerung von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen einschließlich der Etikettier- und Verpackungsmaterialien, um ihre Eignung für die Verarbeitung zu gewährleisten, sowie gegebenenfalls spezielle Lagerbedingungen mit Zeitbegrenzung.

6.5 Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)

6.50 Für jedes Zwischenprodukt und jeden Wirkstoff sollten Chargenprotokolle erstellt werden, die die vollständige Information zur Produktion und Kontrolle jeder Charge beinhalten. Die Chargenprotokolle sollten vor ihrer Ausgabe überprüft werden, um zu gewährleisten, dass es sich um die korrekte Version und eine lesbare, akkurate Reproduktion der entsprechenden Muster-Herstellungsvorschrift handelt. Wird das Chargenprotokoll anhand eines separaten Teils des Muster-Dokuments erstellt, sollte dieses Dokument einen Verweis auf die verwendete aktuelle Muster-Herstellungsvorschrift aufweisen.

6.51 Diese Protokolle sollten bei ihrer Ausgabe mit einer unverwechselbaren Chargen- oder Identifikationsnummer versehen, datiert und unterschrieben sein. Bei kontinuierlicher Produktion kann bis zur Zuteilung einer endgültigen Nummer der Produktcode zusammen mit dem Datum und der Zeit als unverwechselbare Kennzeichnung gelten.

6.52 Die Dokumentation der Fertigstellung jedes wichtigen Schritts in den Chargenprotokollen (Chargenherstellungs- und -prüfprotokollen) sollte folgendes einschließen:

- Datum und gegebenenfalls Zeiten; Angabe der verwendeten größeren Ausrüstung (z.B. Reaktoren, Trockner, Mühlen, etc.);
- spezifische Identifikation jeder Charge, einschließlich Gewichte, Maße und Chargennummern der in der Produktion eingesetzten Rohmaterialien, Zwischenprodukte und möglicherweise aufgearbeiteten Materialien;
- tatsächliche Messergebnisse für kritische Prozessparameter;
- jede erfolgte Probenahme;
- Unterschriften der Personen, die die kritischen Betriebsschritte jeweils durchgeführt und direkt überwacht oder überprüft haben;
- Inprozess- und Labortestergebnisse;
- Ist-Ausbeute in geeigneten Phasen oder zu geeigneten Zeiten;
- Beschreibung der Verpackung und des Etiketts des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs;
- ein repräsentatives Etikett des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts, wenn dieser/dieses in den Handel gebracht wird;

- festgestellte Abweichungen, ihre Bewertung, Untersuchung (falls zutreffend) oder – bei separater Lagerung - einen Verweis auf eine derartige Untersuchung; sowie
- Ergebnisse der Freigabeprüfung.

6.53 Für die Untersuchung kritischer Abweichungen oder den Fall, dass eine Zwischenprodukt- oder Wirkstoffcharge ihre Spezifikationen nicht erfüllt, sollten schriftliche Verfahren festgelegt und eingehalten werden. Eine Untersuchung sollte auf weitere Chargen, die von der konkreten Nicht-Erfüllung oder Abweichung betroffen sein könnten, ausgedehnt werden.

6.6 Prüfprotokolle

6.60 Prüfprotokolle der Laborkontrollen sollten die vollständigen Daten aller durchgeführten Tests einschließlich (physikalischer) Prüfungen und (chemischer) Bestimmungen beinhalten, um eine Einhaltung der festgelegten Spezifikationen und Standards sicherzustellen, und zwar:

eine Beschreibung der zur Prüfung erhaltenen Proben, einschließlich Name oder Herkunft des Materials, Chargennummer oder einer anderen unverwechselbaren Codierung, Datum der Probenahme und gegebenenfalls die Menge und das Datum, an dem die Probe zur Prüfung einging;

- Angaben zu oder Verweise auf alle verwendeten Prüfmethoden;

Angaben zu Gewicht oder Maß der Probe, die für den jeweiligen Test gemäß den Vorgaben der Prüfmethode verwendet wurde; Daten zu oder Querverweise auf die Herstellung und Prüfung von Referenzstandards, Reagenzien und Standardlösungen;

eine vollständige Aufzeichnung sämtlicher während der einzelnen Tests erzeugten Rohdaten, zusätzlich zu Grafiken, Tabellen und Spektren aus Laborinstrumenten, auf denen ordnungsgemäß angegeben ist, um welches spezifische Material und welche geprüfte Charge es sich handelt;

eine Aufzeichnung aller im Zusammenhang mit dem Test vorgenommenen Berechnungen, einschließlich z.B. der Maßeinheiten, Umrechnungsfaktoren und Äquivalenzfaktoren;

. eine Darlegung der Testergebnisse und ein Vergleich mit den festgelegten Akzeptanzkriterien;

- die Unterschrift der Person, die den jeweiligen Test durchgeführt hat sowie das Datum/die Daten der Prüfung; sowie

- das Datum und die Unterschrift einer zweiten Person, um nachzuweisen, dass die Originalprotokolle auf Richtigkeit, Vollständigkeit und Einhaltung der festgelegten Standards hin überprüft wurden.

6.61 Weiterhin sollten vollständige Aufzeichnungen zu folgenden Punkten geführt werden:

- jegliche Modifikationen an einer festgelegten Prüfmethode;
- periodische Kalibrierungen der Laborinstrumente, Apparate, Mess- und Aufzeichnungsgeräte;
- alle an Wirkstoffen vorgenommenen Stabilitätstests; sowie
- Untersuchungen zu Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS).

6.7 Überprüfung der Chargenprotokolle

6.70 Für die Überprüfung und Genehmigung von Chargenherstellungsprotokollen und Prüfprotokollen, einschließlich der Protokolle über Verpackung und Eti-

kettierung, sollten schriftlich Verfahren niedergelegt und eingehalten werden, um vor der Freigabe oder dem Vertrieb einer Charge festzustellen, ob ein Zwischenprodukt oder Wirkstoff die festgelegten Spezifikationen einhält.

6.71 Die Chargenherstellungs- und -prüfprotokolle kritischer Prozessschritte sollten von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) vor Freigabe oder Vertrieb einer Wirkstoffcharge überprüft und genehmigt werden. Herstellungs- und Prüfprotokolle nicht kritischer Prozessschritte können unter Einhaltung von durch die Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigten Verfahren von qualifiziertem Produktionspersonal oder anderen Einheiten überprüft werden.

6.72 Alle Abweichungen, Untersuchungen und OOS-Berichte sollten vor der Freigabe einer Charge als Teil der allgemeinen Überprüfung des Chargenprotokolls einer Prüfung unterzogen werden.

6.73 Die Qualitäts(sicherungs)einheit(en) darf (dürfen) der Produktionseinheit die Verantwortung und Vollmacht für die Freigabe von Zwischenprodukten mit Ausnahme derjenigen übertragen, die den Kontrollbereich der Herstellerfirma verlassen.

7 Materialmanagement

7.1 Allgemeine Kontrollen

7.10 Es sollte schriftliche Verfahren für die Annahme, Identifikation, Quarantäne, Lagerung, Handhabung, Probenahme, Prüfung und Genehmigung oder Zurückweisung von Materialien geben.

7.11 Hersteller von Zwischenprodukten und/oder Wirkstoffen sollten über ein System zur Bewertung der Lieferanten von kritischen Materialien verfügen.

7.12 Materialien sollten nach einer festgesetzten Spezifikation von einem oder mehreren von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigten Lieferanten bezogen werden.

7.13 Wenn der Lieferant eines kritischen Materials nicht gleichzeitig Hersteller des Materials ist, sollte dem Hersteller von Zwischenprodukten und/oder Wirkstoffen der Name und die Adresse des Materialherstellers bekannt sein.

7.14 Eine Veränderung der Lieferquelle für kritische Rohmaterialien sollte gemäß Abschnitt 13 Änderungskontrolle vollzogen werden.

7.2 Wareneingang und Quarantäne

7.20 Beim Wareneingang und vor der Abnahme sollte jedes Behältnis oder jede Gruppe von Behältnissen mit Material visuell auf korrekte Etikettierung (einschließlich Korrelation zwischen Lieferanten- und interner Werksbezeichnung, sofern sie sich unterscheiden), Beschädigung des Behältnisses oder des Siegels und Hinweise auf Manipulation oder Kontamination untersucht werden. Materialien sollten so lange in Quarantäne gehalten werden, bis sie bemustert, je nach Erfordernis untersucht oder getestet und anschließend für den Gebrauch freigegeben wurden.

7.21 Bevor eingehende Materialien mit vorhandenen Beständen (z.B. Lösungsmittel oder Silovorräte) gemischt werden, sollten sie als korrekt identifiziert und falls erforderlich geprüft sowie freigegeben werden. Es sollte Verfahren geben, die eine falsche Einordnung in die vorhandenen Bestände verhindern.

7.22 Wenn Bulk-Lieferungen in Mehrzweck-Tankwagen zugestellt werden, soll-

te gewährleistet werden, dass durch das Transportmittel keine Kreuz-Kontamination entsteht. Möglichkeiten, diese Gewährleistung zu erbringen, könnten einen oder mehrere der folgenden Punkte einschließen:

- Reinigungszertifikat
- Prüfen auf Spuren von Verunreinigungen

Audit des Lieferanten.

7.23 Große Behältnisse zur Lagerung und die zugehörigen Rohrverzweigungen, Füll- und Ablassleitungen sollten ordnungsgemäß gekennzeichnet sein.

7.24 Jedem Materialbehältnis oder jeder Gruppe von Behältnissen (Chargen) sollte ein unverwechselbarer Code oder eine Chargen- oder Eingangsnummer zugeordnet werden. Diese Nummer sollte Bestandteil der Dokumentation über die Weiterverwendung jeder Charge werden. Es sollte ein System geben, mit Hilfe dessen der Status jeder Charge bestimmt werden kann.

7.3 Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion

7.30 Außer bei unter 7.32 beschriebenen Materialien sollte mindestens ein Identitätstest an jeder Charge eines Materials durchgeführt werden. Statt weiterer Tests kann ein Analysenzertifikat des Lieferanten verwendet werden, vorausgesetzt, dass der Hersteller über ein System zur Lieferantenbewertung verfügt.

7.31 Die Lieferantengenehmigung sollte eine Bewertung einschließen, die ausreichende Beweise (z.B. die Qualitätshistorie) dafür erbringt, dass der Hersteller kontinuierlich Material liefern kann, das die entsprechenden Spezifikationen erfüllt. Bevor die eigene Prüfung reduziert wird, sollte an mindestens drei Chargen eine Vollanalyse durchgeführt werden. Es sollte jedoch mindestens in angemessenen Zeitabständen eine Vollanalyse durchgeführt und mit dem Analysenzertifikat verglichen werden. Die Zuverlässigkeit von Analysenzertifikaten sollte in regelmäßigen Abständen geprüft werden.

7.32 Prozesshilfen, gefährliche oder hoch toxische Rohmaterialien und andere besondere Materialien oder Materialien, die in andere Betriebe innerhalb des Kontrollbereichs der Firma transferiert werden, brauchen nicht getestet zu werden, wenn das Analysenzertifikat des Herstellers vorliegt und zeigt, dass diese Rohmaterialien den festgelegten Spezifikationen entsprechen. Eine visuelle Prüfung der Behältnisse und Etiketten sowie ein Festhalten der Chargennummern sollte dabei helfen, die Identität dieser Materialien festzustellen. Das Weglassen einer vor Ort-Prüfung dieser Materialien sollte begründet und dokumentiert werden.

7.33 Proben sollten repräsentativ sein für die Materialcharge, der sie entnommen wurden. Die Methoden zur Probenahme sollten die Anzahl der zu bemusterten Behältnisse, welcher Teil des Behältnisses zu bemustern ist und die Menge an Material, die aus jedem Behältnis zu entnehmen ist, festlegen. Die Zahl der zu untersuchenden Behältnisse und die Probengröße sollten auf einem Probenahmeplan basieren, der berücksichtigt, wie kritisch und variabel ein Material ist, wie die Qualitätshistorie des Lieferanten aussieht, und welche Materialmengen für die Analyse erforderlich sind.

7.34 Die Probenahme sollte an definierten Stellen und mit Hilfe von Verfahren stattfinden, die eine Kontamination des beprobten Materials sowie anderer Materialien verhindern.

7.35 Behältnisse, aus denen Proben entnommen werden, sollten vorsichtig geöffnet und im Anschluss wieder verschlossen werden. Sie sollten markiert wer-

den, um anzuzeigen, dass eine Probe entnommen wurde.

7.4 Lagerung

7.40 Materialien sollten so gehandhabt und gelagert werden, dass Abbau, Kontamination und Kreuz-Kontamination verhindert werden.

7.41 Materialien, die in Fibertrommeln, Beuteln oder Kisten aufbewahrt werden, sollten nicht auf dem Boden und gegebenenfalls in Abständen voneinander gelagert werden, um eine Reinigung und Inspektion zu ermöglichen.

7.42 Materialien sollten unter Bedingungen und über Zeiträume gelagert werden, die ihre Qualität nicht beeinträchtigen und sollten normalerweise so gesteuert werden, dass die ältesten Lagerbestände zuerst verbraucht werden.

7.43 Bestimmte Materialien können in geeigneten Behältnissen im Freien gelagert werden, vorausgesetzt, dass ihre Kennzeichnung lesbar bleibt und die Behältnisse vor dem Öffnen und der Verwendung ordnungsgemäß gereinigt werden.

7.44 Zurückgewiesene Materialien sollten im Rahmen eines Quarantänesystems, das eine unbefugte Verwendung für die Herstellung verhindert, identifiziert und kontrolliert werden.

7.5 Nachbewertung

7.50 Materialien sollten gegebenenfalls nachbewertet werden, um ihre Eignung für den Gebrauch festzustellen (z.B. nach längerer Lagerung oder Einwirkung von Hitze oder Feuchtigkeit).

8 Produktion und Inprozesskontrollen

8.1 Produktionsaktivitäten

8.10 Rohmaterialien für die Herstellung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen sollten unter geeigneten Bedingungen, die ihre Eignung für den Verwendungszweck nicht beeinflussen, verwogen oder abgemessen werden. Die Wäge- und Messgeräte sollten geeignete Genauigkeit für den beabsichtigten Verwendungszweck bieten.

8.11 Wird ein Material für den späteren Gebrauch in der Produktion unterteilt, sollte das Behältnis, in das das Material gefüllt wird, geeignet sein und eine Kennzeichnung erhalten, der die folgenden Informationen zu entnehmen sind:

- Materialname und/oder Code;
- Eingangs- oder Kontrollnummer;-{}-
- Gewicht oder Maß des Materials im neuen Behältnis; sowie
- falls erforderlich das Datum für eine Nachbewertung oder Wiederholungsprüfung.

8.12 Kritische Wäge-, Mess- oder Unterteilungsaktivitäten sollten von einer zweiten Person bezeugt oder einer gleichwertigen Kontrolle unterzogen werden. Vor der Verwendung sollte das Produktionspersonal verifizieren, dass es sich um die Materialien handelt, die im Chargenprotokoll für das herzustellende Zwischenprodukt oder den entsprechenden Wirkstoff angegeben sind.

8.13 Andere kritische Aktivitäten sollten bezeugt oder einer entsprechenden Kontrolle unterzogen werden.

8.14 Auf bestimmten Stufen des Produktionsprozesses sollte die Ist-Ausbeute

mit der erwarteten Ausbeute verglichen werden. Die erwartete Ausbeute einschließlich angemessener Abweichungen sollte auf der Grundlage früherer Labor-, Entwicklungs- oder Herstellungsdaten festgelegt werden. Abweichungen bei der Ausbeute, die mit kritischen Prozessschritten in Verbindung stehen, sollten untersucht werden, um ihre Auswirkung oder potentielle Auswirkung auf die Qualität der betroffenen Chargen zu bestimmen.

8.15 Alle Abweichungen sollten dokumentiert und erklärt werden. Jede kritische Abweichung sollte untersucht werden.

8.16 Der Prozessstatus größerer Ausrüstungseinheiten sollte entweder an den einzelnen Ausrüstungseinheiten oder durch geeignete Dokumentation, entsprechende Computersteuerungssysteme oder andere Mittel angegeben werden.

8.17 Auf- oder umzuarbeitende Materialien sollten angemessen kontrolliert werden, um eine unbefugte Verwendung zu verhindern.

8.2 Zeitgrenzen

8.20 Wenn in der Muster-Herstellungsvorschrift (vgl. Abschnitt 6.41) Zeitgrenzen angegeben sind, sollten diese eingehalten werden, um die Qualität von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen sicherzustellen. Abweichungen sollten dokumentiert und bewertet werden. Zeitgrenzen können unpassend sein, wenn auf einen Zielwert hingearbeitet wird (z.B. pH-Anpassung, Hydrierung, Trocknen bis zu einem festgelegten Wert), weil der Abschluss von Reaktionen oder Prozessschritten durch Inprozessprobenahme und -prüfung bestimmt wird.

8.21 Zwischenprodukte, die zur späteren Weiterverarbeitung aufbewahrt werden, sollten unter angemessenen Bedingungen gelagert werden, um ihre Eignung für den Verwendungszweck sicherzustellen.

8.3 Inprozessprobenahme und -kontrollen

8.30 Zur Überwachung des Prozessfortschritts und zur Kontrolle des Ablaufs von Prozessschritten, die Schwankungen in den Qualitätseigenschaften von Zwischenprodukten und Wirkstoffen verursachen, sollten schriftliche Verfahren festgelegt werden. Inprozesskontrollen und die zugehörigen Akzeptanzkriterien sollten auf Basis der Information, die während der Entwicklungsphase gesammelt wurde oder auf Grund historischer Daten, festgelegt werden.

8.31 Die Akzeptanzkriterien sowie die Art und der Umfang der Prüfung können von der Natur des herzustellenden Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, der durchzuführenden Reaktion oder des durchzuführenden Prozessschritts und dem Ausmaß, in dem der Prozess zu Schwankungen in der Produktqualität führt, abhängen. Während bei früheren Prozessstufen weniger strenge Inprozesskontrollen angemessen sein können, erfordern spätere Prozessstufen (z.B. Isolierungs- und Reinigungsschritte) möglicherweise striktere Kontrollen.

8.32 Kritische Inprozesskontrollen (und kritische Prozessüberwachung) einschließlich der Kontrollpunkte und -methoden sollten schriftlich festgehalten und von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigt werden.

8.33 Inprozesskontrollen können von qualifiziertem Produktionspersonal vorgenommen und der Prozess ohne die vorherige Genehmigung durch die Qualitätssicherungseinheit(en) angepasst werden, sofern die Anpassung innerhalb vorher festgelegter, von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigter Grenzen erfolgt. Alle Prüfungen und deren Ergebnisse sollten als Teil des Char-

genprotokolls umfassend dokumentiert werden.

8.34 Schriftliche Verfahren sollten die Probenahmemethoden für Inprozess-Materialien, Zwischenprodukte und Wirkstoffe beschreiben. Probenahmepläne und –verfahren sollten auf wissenschaftlich fundierten Probenahmepraktiken beruhen.

8.35 Die Inprozessprobenahme sollte unter Verwendung von Verfahren durchgeführt werden, die eine Kontamination des bemusterten Materials sowie anderer Zwischenprodukte oder Wirkstoffe verhindern. Es sollten Verfahren erstellt werden, die die Unversehrtheit von Proben nach ihrer Entnahme sicherstellen.

8.36 Untersuchungen zum „Testergebnis außerhalb der Spezifikation“ (OOS) sind normalerweise nicht erforderlich für Inprozessprüfungen, die zum Zwecke der Prozessüberwachung und/ oder -anpassung erfolgen.

8.4 Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen

8.40 Für die Zwecke des vorliegenden Dokuments ist Mischen als ein Prozess definiert, bei dem Materialien innerhalb der gleichen Spezifikation mit dem Ziel kombiniert werden, ein homogenes Zwischenprodukt oder einen homogenen Wirkstoff herzustellen. Das Mischen von Teilen einer Charge während des Prozesses (z.B. die Vereinigung mehrerer Zentrifugenladungen aus einer einzigen Kristallisierungscharge) oder die Kombination von Anteilen aus mehreren Chargen für die weitere Verarbeitung wird als Teil des Produktionsprozesses und nicht als Mischen betrachtet.

8.41 Chargen außerhalb der Spezifikation sollten nicht zum Zweck der Spezifikationsentsprechung mit anderen Chargen gemischt werden. Jede einer Mischung hinzugefügte Charge sollte vor dem Mischen nach einem definierten Prozess hergestellt und einzeln getestet worden sein, sowie nachweislich innerhalb der entsprechenden Spezifikationen liegen.

8.42 Zulässige Mischaktivitäten beinhalten, beschränken sich jedoch nicht auf:

- das Mischen kleiner Chargen, um die Chargengröße zu erhöhen,
- das Mischen von Nachläufen (d.h. relativ kleiner Mengen isolierten Materials) aus Chargen desselben Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, um eine einzige Charge zu erzeugen.

8.43 Mischvorgänge sollten ordnungsgemäß kontrolliert und dokumentiert und die gemischte Charge sollte, wenn nötig, auf eine Einhaltung der festgelegten Spezifikationen geprüft werden.

8.44 Das Chargenprotokoll des Mischprozesses sollte eine Rückverfolgung bis zu den einzelnen Chargen, aus denen die Mischung besteht, erlauben.

8.45 In Fällen, in denen die physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs kritisch sind (z.B. Wirkstoffe, die für feste orale Darreichungsformen oder Suspensionen vorgesehen sind), sollten die Mischvorgänge validiert werden, um die Homogenität der gemischten Charge zu belegen. Die Validierung sollte eine Prüfung der kritischen Eigenschaften (z.B. Korngrößenverteilung, Schütt- und Stampfdichte), die vom Mischprozess beeinflusst werden könnten, einschließen.

8.46 Wenn Mischen die Stabilität beeinträchtigen könnte, sollte eine Stabilitätsprüfung der endgültigen, gemischten Chargen durchgeführt werden.

8.47 Das Verfalls- oder das Wiederholungsprüfungsdatum der gemischten Charge sollte auf dem Herstellungsdatum des ältesten Nachlaufs bzw. der ältesten Charge in der Mischung basieren.

8.5 Kontaminationskontrolle

8.50 Materialreste können in Folgechargen des gleichen Zwischenprodukts oder Wirkstoffes eingebracht werden, wenn sie adäquat kontrolliert werden. Dies schließt beispielsweise Produktreste an den Wänden eines Mikronisators, eine Schicht feuchter Kristalle, die nach dem Entleeren in einer Zentrifugentrommel zurückbleiben, und die unvollständige Entfernung von Flüssigkeiten oder Kristallen aus einem Verarbeitungsgefäß beim Transfer des Materials zum nächsten Prozessschritt ein. Derartige Übertragungen sollten nicht zum Einbringen von Abbauprodukten oder mikrobieller Kontamination, die das festgelegte Wirkstoff-Verunreinigungsprofil beeinträchtigen könnten, führen.

8.51 Produktionsaktivitäten sollten so vollzogen werden, dass eine Kontamination der Zwischenprodukte oder Wirkstoffe durch andere Materialien verhindert wird.

8.52 Bei der Handhabung von Wirkstoffen nach der Reinigung sollten Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontamination ergriffen werden.

9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten

9.1 Allgemeine Anforderungen

9.10 Für die Entgegennahme, Identifikation, Quarantäne, Probenahme, Untersuchung und/oder Prüfung und Freigabe und die Handhabung von Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sollten schriftliche Arbeitsanweisungen vorliegen.

9.11 Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sollten festgelegten Spezifikationen entsprechen. Materialien, die Spezifikationen nicht erfüllen, sollten zurückgewiesen werden, um ihre Verwendung für Vorgänge, für die sie ungeeignet sind, zu verhindern.

9.12 Für jede Etiketten- und Packmittellieferung sollten Aufzeichnungen über Entgegennahme, Untersuchung oder Prüfungen sowie den Status (angenommen oder zurückgewiesen) aufbewahrt werden.

9.2 Verpackungsmaterialien

9.20 Behältnisse sollten ausreichenden Schutz gegen Verderb oder Kontamination des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, die während des Transports und der empfohlenen Lagerung auftreten könnten, bieten.

9.21 Behältnisse sollten sauber und, sofern aufgrund der Beschaffenheit des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs angezeigt, desinfiziert sein, um ihre Eignung für den beabsichtigten Verwendungszweck sicherzustellen. Derartige Behältnisse sollten sich nicht reaktiv, additiv oder absorptiv verhalten, und dadurch die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs über die spezifizierten Grenzwerte hinaus verändern.

9.22 Werden Behältnisse wiederverwendet, sollten sie gemäß dokumentierter Verfahren gereinigt und alle vorherigen Etiketten beseitigt oder unlesbar gemacht werden.

9.3 Vergabe von Etiketten und Kontrolle

9.30 Der Zugang zu den Lagerbereichen für Etiketten sollte auf autorisiertes

Personal beschränkt sein.

9.31 Es sollten Verfahren zum mengenmäßigen Abgleichen der ausgegebenen, verwendeten und zurückgegebenen Etiketten sowie zum Bewerten gefundener Diskrepanzen zwischen der Zahl der etikettierten Behältnisse und der Zahl der ausgegebenen Etiketten verwendet werden. Derartige Diskrepanzen sollten untersucht und die Untersuchungen von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigt werden.

9.32 Alle überschüssigen Etiketten, die mit Chargennummern oder anderen chargenbezogenen Aufdrucken versehen sind, sollten vernichtet werden. Zurückgegebene Etiketten sollten aufbewahrt und so gelagert werden, dass Vermischungen verhindert werden und für die richtige Identifizierung gesorgt ist.

9.33 Überholte und veraltete Etiketten sollten vernichtet werden.

9.34 Druckvorrichtungen, die zum Drucken von Etiketten für Verpackungsvorgänge benutzt werden, sollten kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass alle Aufdrucke den Druckvorgaben des Chargenherstellungsprotokolls entsprechen.

9.35 Bedruckte, für eine bestimmte Charge ausgegebene Etiketten sollten sorgfältig auf richtige Identität und Übereinstimmung mit den Spezifikationen im Muster-Herstellungsprotokoll überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Überprüfung sollten dokumentiert werden.

9.36 Ein bedrucktes Etikett, das repräsentativ für die verwendeten Etiketten ist, sollte dem Chargenherstellungsprotokoll beigelegt werden.

9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge

9.40 Es sollten dokumentierte Verfahren vorhanden sein, mit Hilfe derer sichergestellt werden kann, dass die richtigen Packmittel und Etiketten verwendet werden.

9.41 Die Kennzeichnungsvorgänge sollten so angelegt sein, dass sie Vermischungen verhindern. Es sollte eine körperliche oder räumliche Trennung von Vorgängen, an denen andere Zwischenprodukte oder Wirkstoffe beteiligt sind, erfolgen.

9.42 Etiketten, die für Zwischenprodukt- oder Wirkstoffbehältnisse verwendet werden, sollten den Namen oder den Identifikationscode, die Chargennummer des Produkts und, sofern diese Information für die Sicherstellung der Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs kritisch ist, die Lagerbedingungen anzeigen.

9.43 Soll ein Zwischenprodukt oder Wirkstoff an einen Bereich weitergegeben werden, der außerhalb der Kontrolle des Materialmanagementsystems des Herstellers liegt, sollten der Name und die Adresse des Herstellers, die Inhaltsmengen, besondere Transportbedingungen sowie gesetzliche Vorgaben ebenfalls auf dem Etikett angegeben werden. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Verfallsdatum sollte das Verfallsdatum auf dem Etikett und dem Analysenzertifikat angegeben werden. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Wiederholungsprüfungsdatum sollte das Wiederholungsprüfungsdatum auf dem Etikett und/oder auf dem Analysenzertifikat angegeben werden.

9.44 Verpackungs- und Etikettieranlagen sollten direkt vor Gebrauch inspiziert werden, um sicherzustellen, dass sämtliche Materialien, die für den nächsten Verpackungsvorgang nicht benötigt werden, entfernt worden sind. Diese Unter-

suchung sollte in den Chargenherstellungsprotokollen, dem Anlagen-Logbuch oder einem anderen Dokumentationssystem dokumentiert werden.

9.45 Verpackte und etikettierte Zwischenprodukte oder Wirkstoffe sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass alle Behältnisse und Verpackungen einer Charge das richtige Etikett tragen. Diese Überprüfung sollte Teil des eigentlichen Verpackungsvorgangs sein. Die Ergebnisse dieser Überprüfungen sollten im Chargenherstellungs- oder -prüfprotokoll festgehalten werden.

9.46 Zwischenprodukt- oder Wirkstoffbehältnisse, die außerhalb des Kontrollbereichs des Herstellers transportiert werden, sollten so versiegelt sein, dass der Empfänger bei beschädigtem oder fehlendem Siegel vor der Möglichkeit gewarnt wird, dass am Inhalt Veränderungen vorgenommen worden sein könnten.

10 Lagerung und Vertrieb

10.1 Lagerverfahren

10.10 Es sollten Einrichtungen für die Lagerung aller Materialien unter geeigneten Bedingungen (z.B. kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit, sofern notwendig) vorhanden sein. Über diese Bedingungen sollten Aufzeichnungen geführt werden, wenn sie für den Erhalt der Materialeigenschaften kritisch sind.

10.11 Besteht kein alternatives System, mit Hilfe dessen eine unbeabsichtigte oder unbefugte Verwendung von unter Quarantäne stehenden, zurückgewiesenen, zurückgesandten oder rückgerufenen Materialien verhindert werden kann, sollten für die vorübergehende Lagerung dieser Materialien so lange separate Lagerbereiche zugewiesen werden, bis eine Entscheidung über ihre weitere Verwendung gefallen ist.

10.2 Vertriebsverfahren

10.20 Wirkstoffe und Zwischenprodukte sollten nur zum Vertrieb an Dritte freigegeben werden, wenn sie zuvor von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) freigegeben wurden. Wirkstoffe und Zwischenprodukte können unter Quarantäne an andere, der Kontrolle der Firma unterstehende Bereiche weitergegeben werden, wenn dies von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigt wurde und angemessene Kontrollmechanismen sowie eine entsprechende Dokumentation vorhanden sind.

10.21 Wirkstoffe und Zwischenprodukte sollten so transportiert werden, dass ihre Qualität nicht beeinträchtigt wird.

10.22 Spezielle Transport- oder Lagerbedingungen für einen Wirkstoff oder ein Zwischenprodukt sollten auf dem Etikett angegeben werden.

10.23 Der Hersteller sollte sicherstellen, dass das mit dem Transport der Wirkstoffe oder Zwischenprodukte beauftragte Unternehmen (Auftragnehmer) die erforderlichen Transport- und Lagerbedingungen kennt und sie befolgt.

10.24 Es sollte ein System vorhanden sein, mit Hilfe dessen der Vertrieb jeder Zwischenprodukt- und/oder Wirkstoffcharge jederzeit nachvollzogen werden kann, um einen Rückruf zu ermöglichen.

11 Laborkontrollen

11.1 Allgemeine Kontrollen

11.10 Der (den) unabhängigen Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sollten geeignete Laboreinrichtungen zur Verfügung stehen.

11.11 Es sollten dokumentierte Verfahren für die Probenahme, Prüfung, Freigabe oder Zurückweisung von Materialien sowie die Aufzeichnung und Lagerung von Labordaten existieren. Laborprotokolle sollten gemäß Abschnitt 6.6 geführt werden.

11.12 Sämtliche Spezifikationen, Probenahmepläne und Prüfverfahren sollten wissenschaftlich fundiert und geeignet sein, um sicherzustellen, dass die Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Wirkstoffe, Etiketten und Packmaterialien den festgelegten Qualitäts- und/ oder Reinheitsstandards entsprechen. Spezifikationen und Prüfverfahren sollten mit den in der Registrierung/Anmeldung enthaltenen übereinstimmen. Zusätzlich zu denen in der Registrierung/Anmeldung können weitere Spezifikationen vorhanden sein. Spezifikationen, Probenahmepläne und Prüfverfahren, einschließlich deren Änderungen, sollten von der zuständigen Organisationseinheit erstellt und von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) überprüft und genehmigt werden.

11.13 Für Wirkstoffe sollten gemäß akzeptierter Standards und im Einklang mit dem Herstellungsprozess geeignete Spezifikationen festgelegt werden. Die Spezifikationen sollten eine Kontrolle der Verunreinigungen (z.B. organische Verunreinigungen, anorganische Verunreinigungen und Restlösemittel) enthalten. Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für mikrobiologische Reinheit hat, sollten geeignete Aktionsgrenzen für die Gesamtkeimzahl und unzulässige Organismen festgelegt und eingehalten werden. Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für Endotoxine hat, sollten geeignete Aktionsgrenzen festgelegt und eingehalten werden.

11.14 Laborkontrollen sollten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung dokumentiert werden. Jedes Abweichen von den oben beschriebenen Verfahren sollte dokumentiert und erklärt werden.

11.15 Alle Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS) sollten gemäß einem vorgeschriebenen Verfahren untersucht und dokumentiert werden. Dieses Verfahren sollte eine Datenanalyse, eine Bewertung, ob ein wichtiges Problem besteht, eine Aufgabenverteilung für die Korrekturmaßnahmen und Schlussfolgerungen verlangen. Erneutes Probenziehen und/oder Wiederholungsprüfungen nach Erhalt von OOS-Ergebnissen sollten gemäß einem dokumentierten Verfahren durchgeführt werden.

11.16 Reagenzien und Standardlösungen sollten nach schriftlichen Verfahren hergestellt und etikettiert werden. An analytischen Reagenzien und Standardlösungen sollte gegebenenfalls ein „Verwendbar bis“ - Datum angebracht werden.

11.17 Primäre Referenzstandards sollten soweit für die Herstellung von Wirkstoffen notwendig, beschafft werden. Die Quelle jedes primären Referenzstandards sollte dokumentiert werden. Es sollten Aufzeichnungen über Lagerung und Verwendung jedes primären Referenzstandards gemäß den Empfehlungen des Lieferanten geführt werden. Primäre Referenzstandards, die aus einer amtlich anerkannten Quelle stammen, werden normalerweise ohne Prüfung verwendet, sofern sie unter Bedingungen gelagert werden, die den Empfehlungen des Lieferanten entsprechen.

11.18 Wenn ein primärer Referenzstandard aus einer amtlich anerkannten Quelle nicht erhältlich ist, sollte ein „hauseigener Primärstandard“ geschaffen werden. Es sollten geeignete Tests durchgeführt werden, um Identität und Reinheit des

primären Referenzstandards vollständig belegen zu können. Eine angemessene Dokumentation dieser Tests sollte aufbewahrt werden.

11.19 Sekundäre Referenzstandards sollten ordnungsgemäß hergestellt, identifiziert, getestet, genehmigt und gelagert werden. Die Eignung jeder Charge eines sekundären Referenzstandards sollte vor dem ersten Gebrauch durch Vergleich mit einem primären Referenzstandard festgestellt werden. Jede Charge eines sekundären Referenzstandards sollte in periodischen Abständen nach einem schriftlichen Plan requalifiziert werden.

11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen

11.20 An jeder Charge eines Zwischenprodukts und Wirkstoffs sollten geeignete Labortests durchgeführt werden, um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen.

11.21 Für jeden Wirkstoff sollte normalerweise ein Verunreinigungsprofil erstellt werden, das die vorhandenen identifizierten und unidentifizierten Verunreinigungen in einer typischen, mit einem bestimmten kontrollierten Produktionsprozess hergestellten Charge beschreibt. Das Verunreinigungsprofil sollte die Identität oder eine qualitativ-analytische Kennzeichnung (z.B. Retentionszeit), den Bereich jeder beobachteten Verunreinigung und eine Klassifizierung jeder identifizierten Verunreinigung (z.B. anorganisch, organisch, Lösungsmittel) beinhalten. Das Verunreinigungsprofil hängt normalerweise vom jeweiligen Herstellungsprozess und der Herkunft des Wirkstoffs ab. Verunreinigungsprofile sind für Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs oder aus tierischem Gewebe im Normalfall nicht erforderlich. Gesichtspunkte zur Biotechnologie werden in der ICH-Leitlinie Q6B behandelt.

11.22 Das Verunreinigungsprofil sollte in geeigneten Abständen mit dem Verunreinigungsprofil im Zulassungsantrag oder mit historischen Daten verglichen werden, um Veränderungen am Wirkstoff, die aus Modifikationen der Ausgangsmaterialien, der Geräteparameter oder des Produktionsprozesses resultieren, festzustellen.

11.23 Ist eine bestimmte mikrobielle Qualität spezifiziert, sollten entsprechende mikrobiologische Tests an jeder Charge eines Zwischenprodukts und Wirkstoffs durchgeführt werden.

11.3 Validierung von Prüfverfahren – vgl. Abschnitt 12.

11.4 Analysezertifikate

11.40 Für jede Zwischenprodukt- oder Wirkstoffcharge sollte auf Anfrage ein authentisches Analysezertifikat ausgestellt werden.

11.41 Informationen zum Namen des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs gegebenenfalls einschließlich seiner (Güte-)Klasse, der Chargennummer und des Freigabedatums sollten auf dem Analysezertifikat angegeben werden. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Verfallsdatum sollte das Verfallsdatum auf dem Etikett und dem Analysezertifikat angegeben sein. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Wiederholungsprüfungsdatum, sollte dieses Datum auf dem Etikett und/ oder dem Analysezertifikat angegeben sein.

11.42 Das Zertifikat sollte alle gemäß Arzneibuch- oder Kundenanforderungen durchgeführten Tests einschließlich der Akzeptanzgrenzen und der erhaltenen numerischen Ergebnisse (falls die Testergebnisse numerischer Art sind) auflis-

ten.

11.43 Zertifikate sollten datiert und von autorisiertem Personal der Qualitätssicherungseinheit(en) unterschrieben sein sowie den Namen, die Adresse und die Telefonnummer des Originalherstellers enthalten. Wird die Analyse von einem umverpackenden oder aufarbeitenden Unternehmen durchgeführt, sollte das Analysenzertifikat den Namen, die Adresse und die Telefonnummer dieses Unternehmens und einen Verweis auf den Namen des Originalherstellers enthalten. Werden von oder im Namen eines umverpackenden/ aufarbeitenden Unternehmens, Vertreters oder Händlers neue Zertifikate ausgestellt, sollten diese Zertifikate den Namen, die Adresse und die Telefonnummer des Labors, das die Analyse vornahm, anzeigen. Sie sollten außerdem einen Verweis auf Namen und Adresse des Originalherstellers und auf das Originalchargenzertifikat, dessen Kopie beigelegt sein sollte, enthalten.

11.5 Stabilitätsprüfung von Wirkstoffen

11.50 Für die Überwachung der Stabilitätseigenschaften von Wirkstoffen sollte ein dokumentiertes, kontinuierliches Testprogramm entwickelt werden, dessen Ergebnisse für die Bestätigung geeigneter Lagerbedingungen und Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten verwendet werden sollten.

11.51 Die bei der Stabilitätsprüfung verwendeten Prüfverfahren sollten validiert sein und Hinweise auf die Stabilität geben.

11.52 Stabilitätsproben sollten in Behältnissen gelagert werden, die den Marktbehältnissen nachempfunden sind. Wenn ein Wirkstoff zum Beispiel in Beuteln in Fibertrommeln vermarktet wird, können die Stabilitätsproben in Beuteln aus dem gleichen Material und in kleineren Trommeln mit einer ähnlichen oder identischen Materialzusammensetzung wie die vermarkteten Trommeln verpackt werden.

11.53 Im Regelfall sollten die ersten drei Chargen aus kommerzieller Produktion dem Stabilitätsmonitoringprogramm unterzogen werden, um das Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdatum zu bestätigen. Wenn jedoch Daten aus vorherigen Untersuchungen zeigen, dass man erwarten kann, dass der Wirkstoff mindestens zwei Jahre stabil ist, können weniger als drei Chargen verwendet werden.

11.54 Im Anschluss daran sollte mindestens eine Charge des hergestellten Wirkstoffs pro Jahr (außer wenn in diesem Jahr keine Charge produziert wird) in das Stabilitätsmonitoringprogramm einbezogen und mindestens einmal jährlich getestet werden, um die Stabilität zu bestätigen.

11.55 Bei Wirkstoffen mit kurzer Haltbarkeitsdauer sollten häufigere Tests durchgeführt werden. Zum Beispiel sollten bei biotechnologischen/biologischen und anderen Wirkstoffen mit einer Haltbarkeitsdauer von einem Jahr oder darunter in den ersten drei Monaten monatlich und danach alle drei Monate Stabilitätsproben gezogen und getestet werden. Existieren Daten, die bestätigen, dass die Stabilität des Wirkstoffs nicht gefährdet ist, kann ein Verzicht auf bestimmte Testintervalle (z.B. 9-Monatstests) in Betracht gezogen werden.

11.56 Erforderlichenfalls sollten die Stabilitätslagerungsbedingungen der ICH-Stabilitätsleitlinie entsprechen.

11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungsprüfungsdaten

11.60 Wenn beabsichtigt ist, ein Zwischenprodukt aus dem Kontrollbereich des Materialmanagementsystems des Herstellers abzugeben, und ihm ein Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdatum zugeordnet ist, sollten unterstützende Stabilitätsinformationen vorhanden sein (z.B. veröffentlichte Daten, Testergebnisse).

11.61 Ein Wirkstoffverfalls- oder Wiederholungsprüfungsdatum sollte auf einer Bewertung von aus Stabilitätsuntersuchungen erhaltenen Daten basieren. Es ist allgemeine Praxis, ein Wiederholungsprüfungsdatum zu verwenden und kein Verfallsdatum.

11.62 Vorläufige Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdaten für Wirkstoffe können auf Pilotchargengrößen basieren, sofern

(1) die Pilotchargen mit Hilfe einer Herstellungsmethode und einem Verfahren produziert werden, die den endgültigen, bei der Fertigung im Produktionsmaßstab verwendeten Prozess simulieren und (2) die Qualität des Wirkstoffs vergleichbar ist mit dem im Produktionsmaßstab herzustellenden Material.

11.63 Zum Zweck einer Wiederholungsprüfung sollte eine repräsentative Probe gezogen werden.

11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster

11.70 Die Verpackung und Lagerung von Rückstellmustern dient einer potentiellen zukünftigen Bewertung der Qualität von Wirkstoffchargen und nicht zukünftigen Stabilitätstests.

11.71 Von jeder Wirkstoffcharge sollten ordnungsgemäß gekennzeichnete Rückstellmuster ein Jahr über das vom Hersteller zugewiesene Verfallsdatum der Charge oder drei Jahre über den Vertrieb der Charge hinaus aufbewahrt werden, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdaten sollten ähnliche Rückstellmuster bis drei Jahre nach dem vollständigen Vertrieb der Charge durch den Hersteller aufbewahrt werden.

11.72 Das Rückstellmuster sollte im gleichen Verpackungssystem, in dem der Wirkstoff gelagert wird oder in einem gleichwertigen oder besser schützenden als dem vermarkteten Verpackungssystem gelagert werden. Es sollten ausreichende Mengen zurückgestellt werden, um mindestens zwei Vollanalysen gemäß Arzneibuch oder, wenn keine Arzneibuchmonographie existiert, zwei Vollanalysen nach der Spezifikation durchführen zu können.

12 Validierung

12.1 Validierungspolitik

12.10 Die Politik, die Absichten und das Vorgehen einer Firma im Bereich Validierung, einschließlich der Validierung von Produktionsprozessen, Reinigungsverfahren, Analysenmethoden, Inprozesskontroll-Testverfahren, computergestützter Systeme und der für die Entwicklung, Überprüfung, Genehmigung und Dokumentation jeder Validierungsphase verantwortlichen Personen, sollten dokumentiert werden.

12.11 Kritische Parameter/Eigenschaften sollten im Regelfall während der Entwicklungsphase oder auf der Grundlage historischer Daten festgestellt und die für einen reproduzierbaren Betrieb benötigten Bereiche definiert werden. Dies sollte folgende Punkte einschließen:

- eine Definition des Wirkstoffs hinsichtlich seiner kritischen Produkteigenschaften;

- eine Identifikation der Prozessparameter, die die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs beeinflussen könnten;
- eine Bestimmung der Bandbreite für jeden kritischen Prozessparameter, der erwartungsgemäß bei routinemäßiger Herstellung und Prozesskontrolle verwendet wird.

12.12 Die Validierung sollte auf die Vorgänge ausgedehnt werden, die als kritisch für die Qualität und die Reinheit des Wirkstoffs eingestuft wurden.

12.2 Validierungsdokumentation

12.20 Es sollte ein schriftlicher Validierungsplan entwickelt werden, aus dem hervorgeht, wie die Validierung eines bestimmten Prozesses durchzuführen ist. Der Plan sollte von der (den) Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sowie anderen beauftragten Einheiten überprüft und genehmigt werden.

12.21 Der Validierungsplan sollte sowohl kritische Prozessschritte und Akzeptanzkriterien als auch die Art der durchzuführenden Validierung (z.B. retrospektiv, prospektiv, begleitend) und die Zahl der Prozessläufe spezifizieren.

12.22 Es sollte ein Validierungsbericht mit Querverweisen auf den Validierungsplan erstellt werden, der die Ergebnisse der Validierung zusammenfasst, Abweichungen kommentiert und die erforderlichen Schlussfolgerungen zieht, einschließlich Änderungsvorschlägen zum Beheben von Mängeln.

12.23 Änderungen am Validierungsplan sollten mit entsprechender Begründung dokumentiert werden.

12.3 Qualifizierung

Bevor mit Prozessvalidierungsaktivitäten begonnen wird, sollte eine ordnungsgemäße Qualifizierung der kritischen Ausrüstung und der Hilfseinrichtungen abgeschlossen sein. Bei einer Qualifizierung werden im Regelfall die folgenden Schritte einzeln oder gemeinsam durchlaufen:

- Designqualifizierung (DQ): dokumentierte Verifizierung, dass das für Anlagen, Ausrüstung oder Systeme vorgeschlagene Design für den vorgesehene Zweck geeignet ist.
- Installationsqualifizierung (IQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design, den Empfehlungen des Herstellers und/oder den Nutzeranforderungen übereinstimmen.
- Funktionsqualifizierung (OQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, im Rahmen der vorgesehenen Operationsbereiche nach Plan funktionieren.
- Verfahrensqualifizierung (PQ): dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung und die Hilfseinrichtungen, so wie sie miteinander verbunden sind, effektiv und reproduzierbar auf der Grundlage von genehmigten Prozessmethoden und -spezifikationen funktionieren.

12.4 Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung

12.40 Prozessvalidierung (PV) ist der dokumentierte Nachweis, dass der Prozess, wenn er innerhalb etablierter Parameter abläuft, effektiv und reproduzierbar ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff hervorbringen kann, das/der die im voraus festgelegten Spezifikationen und Qualitätseigenschaften erfüllt.

12.41 Es gibt drei Ansätze für die Validierung. Die prospektive Validierung ist der bevorzugte Weg, aber es gibt Ausnahmefälle, in denen die anderen beiden Ansätze gewählt werden können. Die Ansätze und ihre Anwendbarkeit sind unten aufgeführt.

12.42 Eine prospektive Validierung sollte im Regelfall für alle Wirkstoffprozesse, wie in Abschnitt 12.12 bestimmt, durchgeführt werden. Die an einem Wirkstoffprozess durchgeführte Validierung sollte abgeschlossen sein, bevor das aus diesem Wirkstoff hergestellte Fertigarzneimittel in den Handel gelangt.

12.43 Eine begleitende Validierung kann vorgenommen werden, wenn keine Daten aus wiederholten Produktionsansätzen zur Verfügung stehen, weil nur eine begrenzte Zahl von Wirkstoffchargen produziert wurde, Wirkstoffchargen selten hergestellt werden oder Wirkstoffchargen mit Hilfe eines validierten Prozesses, der modifiziert wurde, hergestellt werden. Auf der Grundlage sorgfältiger Überwachung und Prüfung der Wirkstoffchargen können diese vor Abschluss einer begleitenden Validierung freigegeben und für Fertigarzneimittel für den Vertrieb verwendet werden.

12.44 Eine Ausnahme kann gemacht werden für die retrospektive Validierung bewährter Prozesse, die ohne signifikante Änderung der Wirkstoffqualität aufgrund von Änderungen bei Rohmaterialien, Ausrüstung, Systemen, Anlagen oder dem Produktionsprozess abliefen. Diese Vorgehensweise kann zum Zuge kommen, wenn:

- (1) die kritischen Qualitätseigenschaften und Prozessparameter identifiziert wurden;
- (2) geeignete Inprozess-Akzeptanzkriterien und -kontrollen festgelegt wurden;
- (3) kein signifikantes Prozess-/Produktversagen nachzuweisen ist, angenommen Bedienungsfehler oder Ausrüstungsversagen, das nicht mit der Eignung der Ausrüstung zusammenhängt; sowie
- (4) für die bekannten Wirkstoffe Verunreinigungsprofile erstellt wurden.

12.45 Die für die retrospektive Validierung ausgewählten Chargen sollten repräsentativ für alle im Überprüfungszeitraum hergestellten Chargen sein, einschließlich derer, die die Spezifikationen nicht erfüllten und ihre Zahl sollte ausreichen, um die Beständigkeit des Prozesses nachzuweisen. Rückstellmuster können geprüft werden, um Daten für eine retrospektive Validierung des Prozesses zu erhalten.

12.5 Prozessvalidierungsprogramm

12.50 Die Anzahl der Prozessläufe für eine Validierung sollte von der Komplexität des Prozesses oder dem Umfang der geplanten Prozessänderung abhängen. Für die prospektive und die begleitende Validierung sollten als Richtwert drei aufeinanderfolgende, erfolgreiche Produktionschargen verwendet werden; es gibt jedoch Situationen, in denen zusätzliche Prozessläufe gerechtfertigt sind, um die Beständigkeit des Prozesses zu belegen (z.B. komplexe Wirkstoffprozesse oder solche mit verzögerter Fertigstellung). Für die retrospektive Validierung sollten im Regelfall Daten von zehn bis dreißig aufeinanderfolgenden Chargen untersucht werden, um die Beständigkeit eines Prozesses festzustellen, jedoch können bei entsprechender Begründung weniger Chargen überprüft werden.

12.51 Die kritischen Prozessparameter sollten während der Prozessvalidierungsstudien kontrolliert und überwacht werden. Prozessparameter ohne Bezie-

hung zur Qualität, wie z.B. Variablen, die kontrolliert werden, um den Energieverbrauch und den Einsatz der Ausrüstung zu minimieren, brauchen bei der Prozessvalidierung nicht berücksichtigt zu werden.

12.52 Die Prozessvalidierung sollte bestätigen, dass das Verunreinigungsprofil jedes Wirkstoffs innerhalb der spezifizierten Grenzen liegt. Das Verunreinigungsprofil sollte vergleichbar oder besser sein als historische Daten und gegebenenfalls das während der Prozessentwicklung erstellte Profil oder das Profil von Chargen, die für zentrale klinische oder toxikologische Studien verwendet wurden.

12.6 Periodische Überprüfung validierter Systeme

Systeme und Prozesse sollten regelmäßig bewertet werden, um zu verifizieren, dass sie weiterhin in validem Zustand operieren. Sind am System oder Prozess keine größeren Veränderungen vorgenommen worden, und eine Qualitätsüberprüfung bestätigt, dass das System oder der Prozess beständig ein innerhalb seiner Spezifikationen liegendes Material hervorbringt, besteht normalerweise keine Notwendigkeit zur Revalidierung.

12.7 Reinigungsvalidierung

12.70 Reinigungsverfahren sollten im Regelfall validiert werden. Allgemein sollte die Reinigungsvalidierung sich auf Situationen oder Prozessschritte richten, bei denen Kontamination oder Materialübertragung das größte Risiko für die Wirkstoffqualität darstellen. In den frühen Phasen der Produktion mag es zum Beispiel unnötig sein, Reinigungsverfahren für die Ausrüstung zu validieren, wenn Rückstände durch die nachfolgenden Reinigungsschritte beseitigt werden.

12.71 Die Validierung von Reinigungsverfahren sollte die Art, wie die Ausrüstung tatsächlich eingesetzt wird, widerspiegeln. Wenn verschiedene Wirkstoffe oder Zwischenprodukte in derselben Ausrüstung hergestellt werden und diese Ausrüstung mit demselben Verfahren gereinigt wird, kann ein repräsentatives Zwischenprodukt oder ein derartiger Wirkstoff für die Reinigungsvalidierung ausgewählt werden. Diese Auswahl sollte auf der Löslichkeit und der Schwierigkeit der Reinigung basieren sowie auf der Berechnung von Rückstandsgrenzen auf der Grundlage von Wirksamkeit, Toxizität und Stabilität.

12.72 Der Reinigungsvalidierungsplan sollte die zu reinigende Ausrüstung, Verfahren, Materialien, zulässige Reinigungsgrade, die zu überwachenden und zu kontrollierenden Parameter und die Analysenmethoden beschreiben. Der Plan sollte weiterhin angeben, welche Art von Proben auf welche Weise zu entnehmen und wie sie zu etikettieren sind.

12.73 Die Probenahme sollte je nach Gegebenheit Wischen, Spülen oder alternative Methoden (z.B. direkte Extraktion) umfassen, um sowohl unlösliche als auch lösliche Rückstände nachweisen zu können. Die verwendeten Probenahmemethoden sollten eine quantitative Bestimmung der nach der Reinigung auf den Ausrüstungsflächen verbleibenden Rückstandsmengen zulassen. Wischtests sind mitunter unpraktikabel, wenn die mit dem Produkt in Kontakt kommenden Oberflächen aufgrund des Ausrüstungsdesigns und/oder prozessbedingter Einschränkungen schwer zugänglich sind (z.B. Innenflächen von Schläuchen, Transportleitungen, Reaktionsgefäße mit kleinen Öffnungen oder Behälter für toxisches Material, sowie kleine, komplizierte Ausrüstungsgegenstände wie Mikronisatoren und Hochdruckhomogenisatoren).

12.74 Es sollten validierte Analysenmethoden, die empfindlich genug sind, Rückstände oder Kontaminanten nachzuweisen, verwendet werden. Die Nachweisgrenze für jede Analysenmethode sollte ausreichend empfindlich sein, um das festgelegte zulässige Rückstands- oder Kontaminationsniveau zu ermitteln. Der mit der Methode erreichbare Wiederfindungsgrad sollte festgelegt werden. Rückstandsgrenzen sollten praktikabel, erreichbar und verifizierbar sein und den schädlichsten Rückstand als Grundlage haben. Grenzwerte können auf der Grundlage der geringsten bekannten pharmakologischen, toxikologischen oder physiologischen Aktivität des Wirkstoffs oder seines schädlichsten Bestandteils festgelegt werden.

12.75 Bei Prozessen, bei denen die Gesamtkeimzahl oder Endotoxine im Wirkstoff vermindert werden müssen, oder bei Prozessen, bei denen eine derartige Kontamination von Bedeutung sein könnte (z.B. nicht sterile Wirkstoffe, die für die Herstellung steriler Produkte verwendet werden), sollten Untersuchungen zur Ausrüstungsreinigung/-desinfektion eine mögliche mikrobiologische oder Endotoxinkontamination ansprechen.

12.76 Reinigungsverfahren sollten nach der Validierung in geeigneten Zeitabständen überwacht werden, um sicherzustellen, dass sie auch während der Routineproduktion wirksam sind. Die Reinheit der Ausrüstung kann durch analytische Tests und, wenn möglich, visuelle Überprüfung überwacht werden. Mittels Sichtprüfung kann es möglich sein, eine grobe Kontamination in einem kleinen Bereich, die durch Probenziehen und/oder Analyse sonst unentdeckt bleiben würde, zu entdecken.

12.8 Validierung von Prüfverfahren

12.80 Analysenmethoden sollten validiert sein, es sei denn die verwendete Methode ist Teil der relevanten Pharmakopöe oder eines anderen anerkannten Standard-Referenzwerks. Die Eignung aller verwendeten Testmethoden sollte dennoch unter den tatsächlichen Einsatzbedingungen verifiziert und dokumentiert werden.

12.81 Bei der Methodenvvalidierung sollten Merkmale einbezogen werden, die in den ICH-Leitlinien analytischer Validierung von Prüfmethode beschrieben sind. Das Ausmaß der analytischen Validierung sollte den Zweck der Analyse und das Stadium des Wirkstoffherstellungsprozesses widerspiegeln.

12.82 Bevor mit der Validierung von Analysenmethoden begonnen wird, sollte die ordnungsgemäße Qualifizierung der Prüfausrüstung betrachtet werden.

12.83 Über jede Änderung einer validierten Analysenmethode sollten vollständige Aufzeichnungen aufbewahrt werden. Diese Aufzeichnungen sollten den Grund für die Änderung und geeignete Daten beinhalten, die belegen, dass mit der geänderten Methode ebenso genaue und verlässliche Ergebnisse erhalten werden wie mit der herkömmlichen Methode.

13 Änderungskontrolle (Change Control)

13.10 Es sollte ein formales Änderungskontrollsystem zur Bewertung aller Änderungen, die Einfluss auf die Produktion und die Kontrolle eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs haben könnten, geschaffen werden.

13.11 In schriftlichen Arbeitsanweisungen sollten die Identifikation, Dokumentation, die ordnungsgemäße Überprüfung und die Genehmigung von Änderungen bei Rohmaterialien, Spezifikationen, Analysenmethoden, Anlagen, unterstützen-

den Systemen, Ausrüstung (einschließlich Computer-Hardware), Verarbeitungsschritten, Etikettier- und Verpackungsmaterialien und Computer-Software beschrieben sein.

13.12 Alle Vorschläge für GMP-relevante Änderungen sollten von den verantwortlichen organisatorischen Einheiten schriftlich formuliert, überprüft und genehmigt und von der/den Qualitätssicherungseinheit(en) überprüft und genehmigt werden.

13.13 Die potentiellen Auswirkungen der vorgeschlagenen Änderung auf die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs sollte bewertet werden. Ein Klassifizierungsverfahren kann dabei helfen, den Grad des Prüfens, der Validierung und der Dokumentation festzustellen, der notwendig ist, um Änderungen an einem validierten Prozess zu rechtfertigen. Änderungen können in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Änderungen sowie den Auswirkungen, die sie auf den Prozess haben können, klassifiziert werden (z.B. als geringfügig oder größer). Mit Hilfe einer wissenschaftlichen Beurteilung sollte bestimmt werden, welche zusätzlichen Prüf- und Validierungsmaßnahmen geeignet sind, um eine Änderung an einem validierten Prozess zu rechtfertigen.

13.14 Bei der Umsetzung genehmigter Änderungen sollten Maßnahmen getroffen werden, die sicherstellen, dass alle von den Änderungen betroffenen Dokumente überarbeitet werden.

13.15 Nachdem eine Änderung umgesetzt wurde, sollte eine Bewertung der ersten nach der Änderung produzierten oder getesteten Chargen vorgenommen werden.

13.16 Die potentiellen Auswirkungen kritischer Änderungen auf festgelegte Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten sollten bewertet werden. Wenn nötig können Proben des mit dem modifizierten Prozess hergestellten Zwischenprodukts oder Wirkstoffs einem beschleunigten Stabilitätsprogramm unterzogen und/oder in das Stabilitätsmonitoringprogramm aufgenommen werden.

13.17 Die aktuellen Hersteller von Darreichungsformen sollten über Änderungen von festgelegten Produktions- und Prozesskontrollverfahren, die Auswirkungen auf die Wirkstoffqualität haben können, informiert werden.

14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien

14.1 Zurückweisung

Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die festgelegte Spezifikationen nicht erfüllen, sollten als solche ausgewiesen und unter Quarantäne gestellt werden. Diese Zwischenprodukte oder Wirkstoffe können wie nachstehend beschrieben aufgearbeitet oder umgearbeitet werden. Die endgültige Verfügung über zurückgewiesene Materialien sollte dokumentiert werden.

14.2 Aufarbeitung (reprocessing)

14.20 Ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff, einschließlich eines solchen das/der den Standards oder Spezifikationen nicht entspricht, wieder in den Prozess zurückzuführen und eine Aufarbeitung vorzunehmen durch Wiederholung eines Kristallisationsschrittes oder anderer geeigneter chemischer oder physikalischer Manipulationsschritte (z.B. Destillation, Filtration, Chromatographie, Mahlen), die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind, wird generell als zulässig angesehen. Wird eine derartige Aufarbeitung jedoch bei einer Mehrzahl der Chargen angewandt, sollte sie zum Bestandteil des standardmäßigen Her-

stellungsprozesses gemacht werden.

14.21 Die Fortführung eines Prozessschrittes, nachdem ein Inprozesskontrolltest gezeigt hat, dass der Schritt unfertig ist, wird als Teil des normalen Prozesses betrachtet. Dies wird nicht als Aufarbeitung bezeichnet.

14.22 Das Wiedereinführen von nicht umgesetztem Material in einen Prozess und die Wiederholung einer chemischen Reaktion werden als Aufarbeitung bezeichnet, wenn sie nicht Teil eines festgelegten Prozesses sind. Dieser Aufarbeitung sollte eine sorgfältige Bewertung vorausgehen, um sicherzustellen, dass die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs durch die mögliche Bildung von Nebenprodukten und überreagierten Materialien nicht beeinträchtigt wird.

14.3 Umarbeitung (reworking)

14.30 Bevor die Entscheidung getroffen wird, Chargen, die den festgelegten Standards oder Spezifikationen nicht entsprechen, umzuarbeiten, sollten die Gründe für eine solche Abweichung untersucht werden.

14.31 Umgearbeitete Chargen sollten einer angemessenen Bewertung, Prüfung, wenn nötig Stabilitätsprüfung und Dokumentation unterzogen werden, um aufzuzeigen, dass das umgearbeitete Produkt mit dem im Originalprozess hergestellten Produkt qualitativ gleichwertig ist. Eine begleitende Validierung ist oftmals die angemessene Vorgehensweise für Umarbeitungsverfahren. Dies erlaubt, dass ein Protokoll (Plan) das Umarbeitungsverfahren, die Art der Ausführung und die erwarteten Ergebnisse festlegt. Wenn nur eine Charge umgearbeitet werden soll, kann ein Bericht geschrieben und die Charge freigegeben werden, sobald sie als akzeptabel eingestuft wurde.

14.32 Die Verfahren sollten einen Vergleich der Verunreinigungsprofile der umgearbeiteten Chargen mit Chargen, die mit dem herkömmlichen Prozess hergestellt wurden, vorsehen. Sind routinemäßige Analysenmethoden zur Charakterisierung der umgearbeiteten Charge ungeeignet, sollten zusätzliche Methoden eingesetzt werden.

14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln

14.40 Die Rückgewinnung von Reaktanden, Zwischenprodukten oder Wirkstoffen (z.B. aus Mutterlauge oder Filtraten) wird unter der Voraussetzung als zulässig betrachtet, dass es für die Rückgewinnung genehmigte Verfahren gibt und die rückgewonnenen Materialien Spezifikationen erfüllen, die für ihren beabsichtigten Einsatz geeignet sind.

14.41 Lösungsmittel können rückgewonnen und im gleichen oder in anderen Prozessen wiederverwendet werden, wenn die Rückgewinnungsmethode kontrolliert und überwacht wird, um sicherzustellen, dass die Lösungsmittel entsprechende Standards erfüllen, bevor sie wiederverwendet oder mit anderen genehmigten Materialien gemischt werden.

14.42 Frische und rückgewonnene Lösungsmittel und Reagenzien können vereinigt werden, wenn durch adäquate Prüfung ihre Eignung für alle Herstellungsprozesse, in denen sie evtl. verwendet werden, festgestellt worden ist.

14.43 Der Einsatz rückgewonnener Lösungsmittel, Mutterlaugen und anderer rückgewonnener Materialien sollte ordnungsgemäß dokumentiert werden.

14.5 Rückgaben

14.50 Zurückgesandte Zwischenprodukte oder Wirkstoffe sollten als solche ausgewiesen und unter Quarantäne gestellt werden.

14.51 Wenn die Bedingungen, unter denen zurückgesandte Zwischenprodukte oder Wirkstoffe vor oder während der Rückkehr gelagert oder transportiert wurden oder wenn der Zustand ihrer Behälter Zweifel über ihre Qualität aufkommen lassen, sollten die zurückgegebenen Zwischenprodukte oder Wirkstoffe je nach Umstand aufgearbeitet, umgearbeitet oder vernichtet werden.

14.52 Es sollten Aufzeichnungen über zurückgesandte Zwischenprodukte oder Wirkstoffe geführt werden. Die Dokumentation sollte bei jeder Rückgabe folgendes beinhalten:

- Name und Adresse des Warenempfängers;
- Zwischenprodukt oder Wirkstoff, Chargennummer und zurückgesandte Menge;
- Grund der Rückgabe;
- Verwendung oder Entsorgung des zurückgesandten Zwischenprodukts oder Wirkstoffs.

15 Beanstandungen und Rückrufe

15.10 Alle qualitätsbezogenen Beanstandungen, ganz gleich ob sie in mündlicher oder schriftlicher Form eingehen, sollten gemäß einem schriftlichen Verfahren dokumentiert und untersucht werden.

15.11 Beanstandungsprotokolle sollten folgendes umfassen:

- Name und Adresse des Beanstandenden;
- Name (und falls zutreffend Titel) und Telefonnummer der Person, die die Beanstandung einreicht;
- Art der Beanstandung (einschließlich Name und Chargennummer des Wirkstoffs);
- Eingangsdatum der Beanstandung;
- zunächst ergriffene Maßnahmen (einschließlich Datum und Nennung der Person, die die Maßnahmen ergreift);
- ergriffene Folgemaßnahmen;
- an den Beanstandenden übermittelte Antwort (einschließlich des Absendetermins der Antwort); sowie
- eine abschließende Entscheidung über die Zwischenprodukt- oder Wirkstoffcharge oder -partie.

15.12 Die Aufzeichnungen zu Beanstandungen sollten aufbewahrt werden, um Trends, produktbezogene Häufigkeit und Schwere der Beanstandung mit dem Ziel bewerten zu können, zusätzliche und, falls nötig, sofortige Korrekturmaßnahmen zu ergreifen.

15.13 Es sollte schriftliche Anweisungen geben, die die Voraussetzungen beschreiben, unter denen ein Rückruf eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs in Betracht zu ziehen ist.

15.14 Das Rückrufverfahren sollte darlegen, wer an der Bewertung der Informationen beteiligt sein sollte, wie ein Rückruf in die Wege geleitet werden sollte, wer über einen Rückruf informiert werden sollte und wie das zurückgerufene Material behandelt werden sollte.

15.15 Im Falle einer schwerwiegenden oder möglicherweise lebensbedrohlichen Situation, sollten die lokalen, nationalen und/ oder internationalen Behörden in-

formiert und ihr Rat eingeholt werden.

16 Lohnhersteller (einschließlich Labore)

16.10 Alle Lohnhersteller (einschließlich Labors) sollten die im vorliegenden Leitfaden beschriebene Gute Herstellungspraxis einhalten. Es sollte besondere Aufmerksamkeit darauf verwandt werden, eine Kreuz-Kontamination zu verhindern und Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.

16.11 Lohnhersteller (einschließlich Labors) sollten vom Auftraggeber bewertet werden, um eine GMP-Compliance der spezifischen, am Vertragsort ausgeführten Aktivitäten zu gewährleisten.-{-

16.12 Es sollte einen schriftlichen und genehmigten Vertrag oder ein formales Abkommen zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer geben, der/das die GMP-Verantwortlichkeiten jeder Vertragspartei einschließlich der Qualitätsmaßnahmen im Detail festlegt.

16.13 Der Vertrag sollte dem Auftraggeber erlauben, die Anlagen des Auftragnehmers auf GMP-Entsprechung zu auditieren.

16.14 Ist eine Untervergabe von Aufträgen erlaubt, sollte der Auftragnehmer ohne die vorherige Bewertung und Genehmigung der Vereinbarung durch den Auftraggeber keine ihm im Rahmen des Vertrags anvertrauten Arbeiten an einen Dritten abgeben.

16.15 Herstellungs- und Laborprotokolle sollten dort aufbewahrt werden, wo die Tätigkeiten durchgeführt werden, und leicht verfügbar sein.

16.16 Änderungen an Prozess, Ausrüstung, Prüfmethode, Spezifikationen oder anderen Vertragsvereinbarungen sollten nur vorgenommen werden, wenn der Auftraggeber hierüber informiert ist und derartige Änderungen genehmigt.

17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer

17.1 Anwendbarkeit

17.10 Dieser Abschnitt bezieht sich auf jede nicht mit dem Originalhersteller identische Partei, die mit Wirkstoffen oder Zwischenprodukten handelt und/oder diese in Besitz nimmt, umverpackt, umetikettiert, manipuliert, vertreibt oder lagert.

17.11 Alle Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackenden und umetikettierenden Unternehmen sollten die in diesem Leitfaden beschriebene Gute Herstellungspraxis einhalten.

17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte

17.20 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende oder umetikettierende Unternehmen sollten für eine vollständige Rückverfolgbarkeit der von ihnen vertriebenen Wirkstoffe und Zwischenprodukte sorgen. Die aufzubewahrenden und jederzeit verfügbaren Dokumente sollten folgende Punkte umfassen:

- Identität des Originalherstellers
- Adresse des Originalherstellers
- Bestellaufträge
- Frachtbriefe (Transportdokumentation)
- Empfangsbescheinigungen
- Name oder Bezeichnung des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts

- Chargennummer des Herstellers
- Transport- und Vertriebsaufzeichnungen
- Sämtliche authentische Analysenzertifikate einschließlich derer des Originalherstellers
- Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdatum

17.3 Qualitätsmanagement

17.30 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende und umetikettierende Unternehmen sollten ein effektives Qualitätsmanagement, wie in Abschnitt 2 beschrieben, einrichten, dokumentieren und umsetzen.

17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten

17.40 Die Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten sollte unter ordnungsgemäßen GMP-Kontrollen, so wie sie im vorliegenden Leitfaden dargelegt sind, erfolgen, um Verwechslungen und Beeinträchtigungen hinsichtlich Identität oder Reinheit der Wirkstoffe und Zwischenprodukte zu vermeiden.

17.41 Umverpackungsmaßnahmen sollten unter geeigneten Umgebungsbedingungen stattfinden, um Kontamination und Kreuz-Kontamination zu vermeiden.

17.5 Stabilität

17.50 Wird ein Wirkstoff oder Zwischenprodukt in einen anderen Typ von Behälter als den vom Wirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller verwendeten Behälter umgepackt, sollten Stabilitätsuntersuchungen zur Rechtfertigung der zugewiesenen Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdaten durchgeführt werden.

17.6 Weitergabe von Informationen

17.60 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende oder umetikettierende Unternehmen sollten alle vom Wirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller erhaltenen qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen an den Kunden sowie Informationen vom Kunden an den Wirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller weiterleiten.

17.61 Der Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende oder umetikettierende Betrieb, der den Wirkstoff oder das Zwischenprodukt an den Kunden liefert, sollte den Namen des Originalwirkstoff- oder Zwischenproduktherstellers und die erhaltenen Chargennummer(n) an den Kunden weiterleiten.

17.62 Der Vertreter sollte außerdem den Zulassungsbehörden auf Anfrage die Identität des Originalwirkstoff- und Zwischenproduktherstellers nennen. Der Originalhersteller kann in Abhängigkeit von der Rechtsbeziehung zwischen dem Originalwirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller und seinen ermächtigten Vertretern die Zulassungsbehörden direkt oder über seine ermächtigten Vertreter ansprechen. („Ermächtigt“ bezieht sich in diesem Kontext auf eine Ermächtigung durch den Hersteller.)

17.63 Die in Abschnitt 11.4 darlegten speziellen Anleitungen für Analysenzertifikate sollten befolgt werden.

17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen

17.70 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende oder umetikettierende Unternehmen sollten Aufzeichnungen über Beanstandungen und Rückrufe gemäß Abschnitt 15 für alle Beanstandungen und Rückrufe führen, von denen sie Kenntnis erhalten.

17.71 Falls die Situation dies erfordert, sollten die Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackenden oder umetikettierenden Unternehmen die Beanstandungen zusammen mit dem Originalwirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller überprüfen, um zu bestimmen, ob weitere Maßnahmen entweder bei anderen Kunden, die möglicherweise mit dem entsprechenden Wirkstoff oder Zwischenprodukt beliefert wurden, oder bei der Zulassungsbehörde oder bei beiden veranlasst werden sollten. Die Untersuchung der Gründe für die Beanstandung oder den Rückruf sollte von der zuständigen Partei durchgeführt und dokumentiert werden.

17.72 Wird eine Beanstandung an den Originalwirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller weitergeleitet, sollten die von den Vertretern, Maklern, Händlern, Großhändlern, umverpackenden oder umetikettierenden Unternehmen geführten Aufzeichnungen alle Stellungnahmen des Originalwirkstoff- oder Zwischenproduktherstellers beinhalten (einschließlich ihres Datums und der übermittelten Information).

17.8 Umgang mit Rückgaben

17.80 Rückgaben sollten gemäß Abschnitt 14.52 gehandhabt werden. Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, umverpackende oder umetikettierende Unternehmen sollten eine Dokumentation über zurückgegebene Wirkstoffe und Zwischenprodukte führen.

18 Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden

18.1 Allgemeine Anforderungen

18.10 Abschnitt 18 soll auf spezifische Kontrollen für Wirkstoffe oder Zwischenprodukte, die mit Hilfe von Zellkulturen oder durch Fermentation unter Verwendung natürlicher oder rekombinanter Organismen hergestellt werden und die in den vorherigen Abschnitten nicht ausreichend abgedeckt wurden, eingehen. Es handelt sich hierbei nicht um ein eigenständiges Kapitel. Im Allgemeinen gelten die in den übrigen Abschnitten des vorliegenden Dokuments beschriebenen GMP-Prinzipien. Es sei darauf hingewiesen, dass die Grundsätze der Fermentation für „klassische“ Prozesse zur Produktion von kleinen Molekülen und für Prozesse, bei denen rekombinante und nicht rekombinante Organismen zur Produktion von Proteinen und/oder Polypeptiden verwendet werden, die gleichen sind, obwohl sich das Ausmaß der Kontrolle unterscheiden wird. Wo es angezeigt ist, geht dieser Abschnitt auf derartige Unterschiede ein. Im Allgemeinen ist für biotechnologische Prozesse, die für die Produktion von Proteinen und Polypeptiden verwendet werden, ein höheres Maß an Kontrolle erforderlich als für klassische Fermentationsprozesse.

18.11 Der Begriff „biotechnologischer Prozess“ bezieht sich auf den Gebrauch von Zellen oder Organismen, die durch rekombinante DNA, Hybridome oder andere Technologien für die Produktion von Wirkstoffen generiert oder modifiziert wurden. Die durch biotechnologische Prozesse hergestellten Wirkstoffe bestehen normalerweise aus hochmolekularen Substanzen wie Proteinen und Poly-

peptiden, für die in diesem Abschnitt spezielle Anleitung gegeben wird. Gewisse niedermolekulare Wirkstoffe wie Antibiotika, Aminosäuren, Vitamine und Kohlenhydrate können ebenfalls durch rekombinante DNA-Technologie produziert werden. Das Ausmaß der Kontrolle für diese Art von Wirkstoffen ist ähnlich dem üblichen Ausmaß bei der klassischen Fermentation.

18.12 Der Begriff „klassische Fermentation“ bezieht sich auf Prozesse, die Mikroorganismen, die in der Natur vorkommen und/oder die durch konventionelle Methoden (z.B. Bestrahlung oder chemische Mutagenese) modifiziert wurden, zur Herstellung von Wirkstoffen einsetzen. Wirkstoffe, die durch „klassische Fermentation“ hergestellt werden, sind normalerweise niedermolekulare Produkte wie Antibiotika, Aminosäuren, Vitamine und Kohlenhydrate.

18.13 Die Produktion von Wirkstoffen oder Zwischenprodukten aus Zellkulturen oder Fermentation beinhaltet biologische Prozesse wie die Kultivierung von Zellen oder die Extraktion und Aufreinigung von Material aus lebenden Organismen. Es sei darauf hingewiesen, dass es zusätzliche Prozessschritte geben mag, wie z.B. eine physikochemische Modifikation, die Teil des Herstellungsprozesses sind. Die verwendeten Rohmaterialien (Medien, Pufferbestandteile) können Wachstumspotential für mikrobiologische Kontaminanten bieten. In Abhängigkeit von der Quelle, der Herstellungsmethode und der beabsichtigten Verwendung eines Wirkstoffs oder Zwischenprodukts ist evtl. während bestimmter Stadien der Herstellung und der Überwachung des Prozesses eine Kontrolle der mikrobiellen Belastung, der Viruskontamination und/oder der Endotoxine erforderlich.

18.14 Für alle Herstellungsstufen sollten ordnungsgemäße Kontrollen eingerichtet werden, um die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs zu sichern. . Zwar beginnt der vorliegende Leitfaden mit dem Zellkultur-/Fermentationsschritt, dennoch sollten frühere Schritte (z.B. die Pflege von Zellbanken) unter ausreichenden Prozesskontrollen stattfinden. Der vorliegende Leitfaden deckt Zellkulturen /Fermentation ab dem Punkt ab, an dem ein Vial (Fläschchen) der Zellbank zu Herstellungszwecken entnommen wird.

18.15 Es sollten geeignete Ausrüstungs- und Umgebungskontrollen vorgenommen werden, um das Risiko einer Kontamination zu minimieren. Die Akzeptanzkriterien für die Umgebungsqualität und die Häufigkeit einer Überwachung sollten vom jeweiligen Produktionsschritt und von den Produktionsbedingungen (offene, geschlossene oder abgegrenzte Systeme oder Anlagen) abhängen.

18.16 Allgemein sollten bei Prozesskontrollen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Wartung der Arbeitszellbank (falls zutreffend);
- ordnungsgemäße Beimpfung und Vermehrung der Kultur;
- Kontrolle der kritischen Betriebsparameter während der Fermentation/Zellkultur;
- Überwachung des Prozesses auf Zellwachstum, der Lebensfähigkeit (für die meisten Zellkulturprozesse) und Produktivität, wo erforderlich;
- Ernte- und Aufreinigungsverfahren die Zellen, Zellreste und Medienbestandteile beseitigen, während sie das Zwischenprodukt oder den Wirkstoff gegen Kontamination, besonders mikrobiologischer Art, und Qualitätsverlust schützen;
- Überwachung der mikrobiellen Belastung und, wo dies nötig ist, der Endotoxinmengen in geeigneten Produktionsstadien; sowie
- Fragen der Virussicherheit wie beschrieben im ICH-Leitfaden Q5A *Qualität*

biotechnologischer Produkte: Bewertung der Virussicherheit biotechnologischer Produkte, die aus Zelllinien menschlichen oder tierischen Ursprungs stammen.

18.17 Wo erforderlich, sollte die Entfernung von Medienbestandteilen, Wirtszellenproteinen, anderen prozessbezogenen Verunreinigungen, produktbezogenen Verunreinigungen und Kontaminanten nachgewiesen werden.

18.2 Zellbankwartung und -protokollierung

18.20 Der Zugriff auf Zellbanken sollte auf befugtes Personal begrenzt werden.

18.21 Zellbanken sollten unter Lagerbedingungen gehalten werden, die die Lebensfähigkeit der Zellen erhalten und eine Kontamination verhindern.

18.22 Es sollten Aufzeichnungen über die Verwendung der Vials (Fläschchen) aus Zellbanken und ihre Lagerbedingungen geführt werden.

18.23 Wo erforderlich, sollten Zellbanken periodisch überwacht werden, um ihre Anwendungseignung zu überprüfen.

18.24 Siehe *ICH-Leitlinie Q5D Qualität biotechnologischer Produkte: Abstammung und Charakterisierung von Zellsubstraten, die in der Produktion von biotechnologischen/biologischen Produkten verwendet werden* für eine ausführlichere Diskussion der Zellbankhaltung.

18.3 Zellkultur / Fermentation

18.30 Wo eine aseptische Zugabe von Zellsubstraten, Medien, Puffern und Gasen notwendig ist, sollten wenn möglich geschlossene oder abgegrenzte Systeme verwendet werden. Werden die Beimpfung des anfänglichen Behälters oder anschließende Transfers oder Zugaben (Medien, Pufferlösungen) in offenen Behältern durchgeführt, sollten Kontrollen und Verfahren zur Minimierung eines Kontaminationsrisikos vorhanden sein.

18.31 Wo die Wirkstoffqualität durch mikrobielle Kontamination beeinträchtigt werden kann, sollten Manipulationen unter Einsatz offener Behälter in einer Biosicherheitswerkbank oder einer ähnlich kontrollierten Umgebung vorgenommen werden.

18.32 Das Personal sollte geeignete Schutzkleidung tragen und besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung der Kulturen befolgen.

18.33 Kritische Prozessparameter, zum Beispiel Temperatur, pH-Wert, Rührgeschwindigkeit, Zugabe von Gasen, Druck, sollten überwacht werden, um ihre Übereinstimmung mit dem festgelegten Prozess sicherzustellen. Zellwachstum, Lebensfähigkeit (für die meisten Zellkulturprozesse) und falls erforderlich Produktivität sollten ebenfalls überwacht werden. Kritische Parameter unterscheiden sich in der Regel von Prozess zu Prozess und bei der klassischen Fermentation brauchen bestimmte Parameter (z. B. Viabilität der Zellen) nicht überwacht zu werden.

18.34 Zellkulturausrüstung sollte nach ihrer Verwendung gereinigt und sterilisiert werden. Falls erforderlich, sollte die Fermentationsausrüstung gereinigt und desinfiziert oder sterilisiert werden.

18.35 Nährmedien sollten wenn nötig vor ihrem Einsatz sterilisiert werden, um die Qualität des Wirkstoffs zu schützen.

18.36 Für den Nachweis von Kontamination und die Festlegung der zu ergrei-

fenden Maßnahmen sollten geeignete Verfahren vorhanden sein. Dies sollte Verfahren einschließen, mit Hilfe derer die Auswirkungen der Kontamination auf das Produkt bestimmt sowie die Ausrüstung dekontaminiert und in einen Zustand rückversetzt werden kann, in dem sie für anschließende Chargen verwendbar ist. Fremdorganismen, die während des Fermentationsprozesses festgestellt werden, sollten gegebenenfalls identifiziert und ihre Wirkung auf die Produktqualität wenn nötig bewertet werden. Die Ergebnisse einer solchen Bewertung sollten bei der Verfügung über das hergestellte Material berücksichtigt werden.

18.37 Es sollten Aufzeichnungen über Kontaminationsvorfälle geführt werden.

18.38 Für mehrere Produkte eingesetzte Ausrüstungsgegenstände müssen mitunter zwischen verschiedenen Produktkampagnen zusätzlich gereinigt oder getestet werden, um das Risiko einer Kreuz-Kontamination zu minimieren.

18.4 Ernte, Isolierung und Reinigung

18.40 Ernteschritte, entweder zur Entfernung von Zellen oder Zellkomponenten oder zur Gewinnung von Zellkomponenten nach dem Abbruch (der Reaktion) sollten in Ausrüstung und Bereichen durchgeführt werden, die dazu ausgelegt sind, das Kontaminationsrisiko zu minimieren.

18.41 Ernte- und Reinigungsverfahren, die produzierende Organismen, Zellreste und Medienbestandteile entfernen oder inaktivieren und dabei Abbau, Kontamination und Qualitätsverlust minimieren, sollten geeignet sein sicherzustellen, dass das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff mit gleichbleibender Qualität gewonnen wird.

18.42 Alle Ausrüstungsgegenstände sollten nach Gebrauch ordnungsgemäß gereinigt und gegebenenfalls desinfiziert werden. Es können mehrere Chargen ohne Reinigung hintereinander gefahren werden, wenn die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs dadurch nicht beeinträchtigt wird.

18.43 Werden offene Systeme verwendet, sollte die Aufreinigung unter Umgebungsbedingungen stattfinden, die für den Erhalt der Produktqualität geeignet sind.

18. Zusätzliche Kontrollen, wie z.B. die Verwendung von Chromatographie-Harzen für nur ein Produkt oder zusätzliche Prüfungen können erforderlich sein, wenn die Ausrüstung für verschiedene Produkte eingesetzt werden soll.

18.5 Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung

18.50 Siehe ICH-Leitfaden Q5A *Qualität biotechnologischer Produkte: Bewertung der Virussicherheit biotechnologischer Produkte, die aus Zelllinien menschlichen oder tierischen Ursprungs stammen*, für detailliertere Information.

18.51 Virusbeseitigungs- und -inaktivierungsschritte sind bei einigen Prozessen kritische Prozessschritte und sollten innerhalb validierter Parameter vollzogen werden.

18.52 Es sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine potentielle Viruskontamination von Schritten vor der Virusbeseitigung/-inaktivierung auf solche danach zu verhindern. Deshalb sollte die offene Verarbeitung in Bereichen vorgenommen werden, die von anderen Verarbeitungsaktivitäten getrennt sind und eigene Belüftungseinheiten haben.

18.53 Für verschiedene Aufreinigungsschritte wird normalerweise nicht die gleiche Ausrüstung verwendet. Soll jedoch die gleiche Ausrüstung benutzt werden,

sollte sie vor der Wiederverwendung ordnungsgemäß gereinigt und desinfiziert werden. Es sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine potentielle Virusübertragung (z.B. durch die Ausrüstung oder die Umgebung) aus vorherigen Schritten zu verhindern.

19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen

19.1 Allgemeine Anforderungen

19.10 Nicht alle in den voranstehenden Abschnitten dieses Leitfadens behandelte Kontrollen sind für die Herstellung eines neuen Wirkstoffs für Forschungszwecke während seiner Entwicklung geeignet. Abschnitt 19 liefert eine spezielle, nur für diese Umstände geltende Anleitung.

19.11 Die Kontrollen während der Herstellung von Wirkstoffen für klinische Prüfungen sollten mit dem Entwicklungsstadium des Arzneimittels, dessen Bestandteil der Wirkstoff ist, kongruent sein. Die Herstellungs- und Prüfverfahren sollten flexibel sein, um mit zunehmendem Wissen über den Prozess und dem Vorschreiten der klinischen Prüfung eines Arzneimittels von vorklinischen Phasen zu klinischen Phasen Veränderungen zuzulassen. Erreicht die Arzneimittelentwicklung die Stufe, auf der der Wirkstoff für die Verwendung in Arzneimitteln für klinische Prüfungen produziert wird, sollten Hersteller gewährleisten, dass der Wirkstoff in geeigneten Anlagen mittels entsprechender Herstellungs- und Prüfverfahren hergestellt wird, um die Qualität des Wirkstoffs sicherzustellen.

19.2 Qualität

19.20 Bei der Produktion von Wirkstoffen für klinische Prüfzwecke sollten angemessene GMP-Konzepte einschließlich eines geeigneten Genehmigungsmechanismus für jede Charge angewandt werden.

19.21 Eine (mehrere) von der Produktion unabhängige Qualitäts(sicherungs)einheit(en) sollte(n) für die Genehmigung oder Zurückweisung jeder Wirkstoffcharge, die in klinischen Prüfungen verwendet werden soll, eingerichtet werden.

19.22 Einige der üblicherweise von der (den) Qualitäts(sicherungs)einheit(en) ausgeübten Testfunktionen können innerhalb anderer Organisationseinheiten ausgeübt werden.

19.23 Die Qualitätsmaßnahmen sollten ein System für die Prüfung von Rohmaterialien, Packmitteln, Zwischenprodukten und Wirkstoffen einschließen.

19.24 Prozess- und Qualitätsprobleme sollten bewertet werden.

19.25 Die Etikettierung von Wirkstoffen für klinische Prüfungen sollte ordnungsgemäß kontrolliert werden und sollte das Material als für Forschungszwecke bestimmt kennzeichnen.

19.3 Ausrüstung und Anlagen

19.30 In allen Phasen der klinischen Entwicklung, einschließlich der Verwendung von Einrichtungen kleineren Maßstabs oder Labors zur Herstellung von Wirkstoffchargen für klinische Prüfungen, sollten Verfahren existieren, die sicherstellen, dass die Ausrüstung kalibriert, sauber und für den vorgesehenen Einsatz geeignet ist.

19.31 Die Anweisungen für die Verwendung von Anlagen sollten sicherstellen, dass Materialien in einer Art und Weise gehandhabt werden, die das Risiko einer

Kontamination oder Kreuz-Kontamination minimiert.

19.4 Prüfung von Rohmaterialien

19.40 Die für die Herstellung von Wirkstoffen für klinische Prüfungen verwendeten Rohmaterialien sollten durch Prüfung bewertet oder mit Lieferantenanalyse entgegengenommen und einem Identitätstest unterworfen werden. Wird ein Material als gefährlich eingestuft, sollte die Analyse des Lieferanten ausreichen.

19.41 In einigen Fällen kann die Eignung eines Rohmaterials vor seiner Verwendung auf Grundlage der Brauchbarkeit bei Reaktionen im kleinen Maßstab (d.h. Verwendungstests) statt lediglich auf der Grundlage analytischer Tests bestimmt werden.

19.5 Herstellung

19.50 Die Herstellung von Wirkstoffen zur Verwendung in klinischen Prüfungen sollte in Laborbüchern, Chargenprotokollen oder mit anderen geeigneten Mitteln dokumentiert werden. Diese Dokumente sollten Informationen zur Verwendung der Herstellungsmaterialien, der Ausrüstung, der Verarbeitung und wissenschaftliche Beobachtungen enthalten.

19.51 Die erwartete Ausbeute kann variabler und weniger genau bestimmt sein als die für kommerzielle Prozesse. Untersuchungen von Ausbeuteschwankungen werden nicht erwartet.

19.6 Validierung

19.60 Eine Prozessvalidierung für die Produktion von Wirkstoffen zur Verwendung in klinischen Prüfungen ist normalerweise unangemessen, wenn eine einzige Charge hergestellt wird oder Prozessänderungen während der Wirkstoffentwicklung eine Chargenreplikation schwierig gestalten oder ungenaue Ergebnisse liefern. In diesem Entwicklungsstadium sichert eine Kombination aus Kontrollen, Kalibrierung und gegebenenfalls Ausrüstungsqualifizierung die Wirkstoffqualität.

19.61 Eine Prozessvalidierung gemäß Abschnitt 12 sollte vorgenommen werden, wenn Chargen für Handelszwecke hergestellt werden, selbst wenn derartige Chargen in Versuchs- oder kleinem Maßstab hergestellt werden.

19.7 Änderungen

19.70 Änderungen während der Entwicklung werden erwartet, da Wissen hinzugewonnen und der Produktionsmaßstab erweitert wird. Jede Änderung der Produktion, Spezifikationen oder Prüfverfahren sollte ordnungsgemäß aufgezeichnet werden.

19.8 Prüfung

19.80 Obwohl die zur Bewertung einer Wirkstoffcharge für klinische Prüfungen angewandten Analysemethoden noch nicht validiert sein mögen, sollten sie wissenschaftlich fundiert sein.

19.81 Es sollte ein System zur Aufbewahrung von Rückstellmustern von jeder Charge geben. Dieses System sollte sicherstellen, dass eine ausreichende Menge jedes Rückstellmusters über einen angemessenen Zeitraum nach Genehmigung, Beendigung oder Abbruch einer Anwendung aufbewahrt wird.

19.82 Das Festlegen von Verfalls- und Wiederholungsprüfungsdaten gemäß Abschnitt 11.6 ist auf bekannte, für klinische Prüfungen vorgesehene Wirkstoffe anzuwenden. Bei neuen Wirkstoffen gilt Nummer 11.6 in den frühen Stadien klinischer Prüfungen im Regelfall nicht.

19.9 Dokumentation

19.90 Es sollte ein System vorhanden sein, um sicherzustellen, dass die Informationen, die während der Entwicklung und Herstellung von für klinische Prüfungen vorgesehenen Wirkstoffen gesammelt wurden, dokumentiert und verfügbar sind.

19.91 Die Entwicklung und Anwendung von Analysemethoden, auf die sich die Freigabe einer Wirkstoffcharge für klinische Prüfungen stützt, sollten angemessen dokumentiert werden.

19.92 Es sollte ein System für die Verwahrung von Herstellungs- und Prüfprotokollen sowie Dokumenten betrieben werden. Dieses System sollte sicherstellen, dass Aufzeichnungen und Dokumente über einen angemessenen Zeitraum nach Genehmigung, Beendigung oder Abbruch einer Anwendung aufbewahrt werden.

20 Glossar

Akzeptanzkriterien

Numerische Grenzen, Schwankungsbereiche oder andere geeignete Maßstäbe für die Akzeptanz von Prüfergebnissen.

Abweichung

Abgehen von einer genehmigten Instruktion oder einem festgelegten Standard.

Arzneimittel

Die Darreichungsform im endgültigen Primärbehältnis für die Vermarktung. (Verweis auf Q1A)

Aufarbeitung (reprocessing)

Das Wiedereinführen eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, einschließlich eines nicht standard- oder spezifikationskonformen Produkts, in einen Prozess und die Wiederholung eines Kristallisierungsschritts oder einer anderen geeigneten chemischen oder physikalischen Manipulation (z.B. Destillation, Filtration, Chromatographie, Mahlen), die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind. Die Fortsetzung eines Prozessschrittes, nachdem ein Inprozesskontroll-Test gezeigt hat, dass der Schritt unfertig ist, gilt als Teil des normalen Prozesses und nicht als Aufarbeitung.

Ausbeute, erwartete

Die Materialmenge oder der Prozentsatz der theoretischen Ausbeute, die/der in einer dafür bestimmten Phase der Produktion auf der Grundlage vorheriger Labor-, Versuchsmaßstabs- oder Herstellungsdaten erwartet wird.

Ausbeute, theoretische

Die Menge, die in einer bestimmten Phase der Produktion, berechnet auf der Grundlage der einzusetzenden Materialien und bei Abwesenheit irgendeines Verlusts oder Fehlers, in der tatsächlichen Produktion hergestellt würde.

Ausgangsstoff für einen Wirkstoff (API starting material)

Ein Rohmaterial, Zwischenprodukt oder ein Wirkstoff, der für die Produktion eines Wirkstoffs verwendet wird und der als bedeutsames Strukturelement in die Struktur des Wirkstoffs eingebaut wird. Ein Ausgangsstoff für einen Wirkstoff kann ein Handelsartikel, ein Material, das von einem oder mehreren Lieferanten im Rahmen eines Lohnauftrags oder Handelsabkommens erworben oder im eigenen Haus produziert wird, sein. Ausgangsstoffe für Wirkstoffe haben in der Regel definierte chemische Eigenschaften und eine definierte Struktur.

Charge (oder Ansatz)

Eine bestimmte Materialmenge, die so in einem Prozess oder einer Reihe von Prozessen hergestellt wird, dass man von ihrer Homogenität innerhalb spezifizierter Grenzen ausgehen kann. Bei kontinuierlicher Produktion kann eine Charge ein definierter Bruchteil der Produktion sein. Die Chargengröße kann entweder als feste Menge oder als die in einem festgelegten Zeitraum produzierte Menge definiert werden.

Chargennummer (oder Ansatznummer)

Eine eindeutige Kombination von Zahlen, Buchstaben und/oder Symbolen, die eine Charge (oder Ansatz) kennzeichnet und mit Hilfe derer die Produktions- und Vertriebsgeschichte ermittelt werden kann.

Computergestütztes System

Ein Prozess oder ein Vorgang, in den ein Computersystem integriert ist.

Computersystem

Eine Zusammenstellung von Hardwarekomponenten und der assoziierten Software, die entworfen und zusammengefügt wurde, um eine spezifische Funktion oder eine Gruppe von Funktionen auszuführen.

Herstellung

Alle Vorgänge der Warenannahme, Produktion, Verpackung, Umverpackung, Etikettierung, Umetikettierung, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und des Vertriebs von Wirkstoffen und die damit zusammenhängenden Kontrollen.

Inprozesskontrolle (oder Prozesskontrolle)

Während der Produktion vorgenommene Überprüfungen zur Überwachung und gegebenenfalls Anpassung des Prozesses und/oder zur Sicherstellung, dass das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff seinen Spezifikationen entspricht.

Kalibrierung

Der Nachweis, dass ein bestimmtes Instrument oder Gerät im Vergleich mit Ergebnissen, die mit einem Referenzstandard oder rückverfolgbaren Standard über eine angemessene Reihe von Messungen erhalten wurde, Ergebnisse innerhalb spezifizierter Grenzen hervorbringt.

Kontamination

Das unerwünschte Einbringen von Verunreinigungen chemischer oder mikrobiologischer Natur oder von Fremdstoffen in oder auf Rohmaterialien, Zwischenprodukten oder Wirkstoffen während der Produktion, Probenahme, Verpackung oder Umverpackung, Lagerung oder dem Transport.

Kreuz-Kontamination

Kontamination eines Materials oder Produkts mit einem anderen Material oder Produkt.

Kritisch

Beschreibt einen Prozessschritt, eine Prozessbedingung, Testanforderung oder einen anderen relevanten Parameter oder Wert, der innerhalb vorbestimmter Kriterien kontrolliert werden muss, um sicherzustellen, dass ein Wirkstoff seine Spezifikationen erfüllt.

Lohnhersteller

Ein Hersteller, der im Auftrag des Originalherstellers einige Aspekte der Herstellung durchführt.

Lösungsmittel

Eine anorganische oder organische Flüssigkeit, die bei der Herstellung eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs als Mittel für die Zubereitung von Lösungen oder Suspensionen dient.

Material

Ein allgemeiner Begriff zur Bezeichnung von Rohmaterialien (Ausgangsstoffe, Reagenzien, Lösungsmittel), Prozesshilfen, Zwischenprodukten, Wirkstoffen sowie Verpackungs- und Etikettiermaterialien.

Mikrobielle Belastung

Die Menge und Art (z.B. unzulässig oder nicht) von Mikroorganismen, die in Rohmaterialien, Ausgangsstoffen für Wirkstoffe, Zwischenprodukten oder Wirkstoffen vorhanden sein können. Eine mikrobielle Belastung sollte nicht als Kontamination betrachtet werden, es sei denn, es sind bestimmte Mengen überschritten oder bestimmte unzulässige Organismen nachgewiesen worden.

Mutterlauge

Die Restflüssigkeit, die nach Kristallisations- oder Isolationsprozessen übrig bleibt.

Eine Mutterlauge kann unumgesetzte Materialien, Zwischenprodukte, bestimmte Mengen an Wirkstoff und/ oder Verunreinigungen enthalten. Sie kann für die weitere Verarbeitung verwendet werden.

Produktion

Alle an der Zubereitung eines Wirkstoffs beteiligten Vorgänge, von der Warenannahme bis zur Verarbeitung und Verpackung des Wirkstoffs.

Prozesshilfen

Materialien mit Ausnahme von Lösungsmitteln die als Hilfsmittel bei der Herstellung eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs verwendet werden und selbst nicht an einer chemischen oder biologischen Reaktion beteiligt sind (z.B. Filterhilfsmittel, Aktivkohle, etc.).

Prozesskontrolle

siehe Inprozesskontrolle

Qualifizierung

Maßnahmen, mit Hilfe derer nachgewiesen und dokumentiert wird, dass Ausrüstung oder Hilfssysteme sachgemäß installiert sind, ordnungsgemäß funktionieren und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Die Qualifizierung ist Teil der Validierung, aber die einzelnen Qualifizierungsschritte allein stellen keine Prozessvalidierung dar.

Qualitäts(sicherungs)einheit(en)

Eine von der Produktion unabhängige Organisationseinheit, die sowohl Qualitätssicherungs- als auch Qualitätskontrollpflichten erfüllt. Dies kann abhängig von der Größe und Struktur eines Unternehmens in Form von separaten QS- und QK-Einheiten oder durch eine einzelne Person (oder eine Gruppe) geschehen.

Qualitätskontrolle (QK)

Überprüfen oder Testen, dass die Spezifikationen eingehalten werden.

Qualitätssicherung (QS)

Die Summe der vereinbarten Regelungen, die mit dem Ziel getroffen wurden, sicherzustellen, dass alle Wirkstoffe die für ihre Verwendung erforderliche Qualität haben und dass Qualitätssysteme unterhalten werden.

Quarantäne

Der Status von physisch oder durch andere effektive Mittel isolierten Materialien, bis eine Entscheidung über ihre spätere Genehmigung oder Zurückweisung getroffen worden ist.

Referenzstandard, primärer

Eine Substanz, bei der durch eine umfangreiche Serie analytischer Prüfungen nachgewiesen wurde, dass es sich um authentisches Material handelt, das einen hohen Reinheitsgrad aufweisen sollte. Dieser Standard kann (1) von einer amtlich anerkannten Quelle bezogen werden oder durch (2) unabhängige Synthese präpariert oder (3) aus vorhandenen Produktionsmaterialien hoher Reinheit entnommen oder (4) durch weitere Aufreinigung von vorhandenem Produktionsmaterial hergestellt werden.

Referenzstandard, sekundärer

Eine Substanz von feststehender, durch einen Vergleich mit einem primären Referenzstandard nachgewiesener Qualität und Reinheit, die als Referenzstandard für routinemäßige Laboranalysen verwendet wird.

Rohmaterial

Ein allgemeiner Begriff zur Bezeichnung von Ausgangsstoffen, Reagenzien, und Lösungsmitteln, die für die Produktion von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen vorgesehen sind.

Spezifikation

Eine Auflistung von Tests, Verweisen auf Analysenverfahren und geeigneter Akzeptanzkriterien, bei denen es sich um numerische Grenzwerte, Bereiche oder andere Kriterien für den beschriebenen Test handelt. Die Spezifikation legt die Kriterien fest, denen das Material entsprechen sollte, um als akzeptabel für den vorgesehenen Einsatz eingestuft zu werden. „Konformität mit der Spezifikation“ bedeutet, dass das Material, wenn es gemäß den aufgelisteten Analysenverfahren getestet wird, die aufgelisteten Akzeptanzkriterien erfüllt.

Umarbeitung (reworking)

Vorgang, in dem ein nicht standard- oder spezifikationskonformes Zwischenprodukt oder ein solcher Wirkstoff einem oder mehreren Prozessschritten unterzogen wird, die sich vom festgelegten Herstellungsprozess unterscheiden, um ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff von akzeptabler Qualität zu erhalten (z.B. Umkristallisieren mit einem anderen Lösungsmittel).

Unterschrieben (Unterschrift)

Die Abzeichnung der Person, die eine bestimmte Maßnahme oder Überprüfung vorgenommen hat. Dieses Sich-Ausweisen kann in Form von Initialen, der vollständigen, handschriftlichen Unterschrift, einem persönlichen Siegel oder einer authentifizierten und sicheren elektronischen Unterschrift vonstatten gehen.

Unterschrift (unterschrieben)

siehe Definition des Begriffs „Unterschrieben“

Validierung

Ein dokumentiertes Programm, das ein hohes Maß an Gewissheit bietet, dass ein

bestimmter Prozess, eine spezifische Methode oder ein System beständig Ergebnisse hervorbringt, die die im voraus festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllen.

Validierungsplan

Ein schriftlicher Plan, der angibt wie die Validierung durchzuführen ist und Akzeptanzkriterien definiert. Der Plan für einen Herstellungsprozess gibt zum Beispiel die Prozessausrüstung, kritische Prozessparameter/Betriebsbereiche, Produkteigenschaften, Probenahmen, zu erfassende Testdaten, die Zahl der Validierungsläufe und die akzeptablen Testergebnisse vor.

Verfahren

Eine dokumentierte Beschreibung der durchzuführenden Operationen, der zu ergreifenden Vorsichtsmaßnahmen und anderer anzuwendender Maßnahmen, die direkt oder indirekt mit der Herstellung eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs in Verbindung stehen.

Verfallsdatum

Das auf dem Behälter/ den Etiketten eines Wirkstoffs aufgedruckte Datum, das die Zeit angibt, während der der Wirkstoff innerhalb der festgelegten Laufzeitspezifikation bleiben sollte, wenn er unter definierten Bedingungen gelagert wird, und nach dem er nicht mehr verwendet werden sollte.

Verpackungsmaterial

Jedes für den Schutz eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs während Lagerung und Transport vorgesehene Material.

Verunreinigung

Jeder in einem Zwischenprodukt oder Wirkstoff vorhandener Bestandteil, der nicht der gewünschte selbst ist.

Verunreinigungsprofil

Eine Beschreibung der identifizierten und nicht identifizierten Verunreinigungen in einem Wirkstoff.

Wiederholungsprüfungsdatum (Retestdatum)

Das Datum, an dem ein Material erneut untersucht werden sollte, um sicherzustellen, dass es sich weiterhin für eine Verwendung eignet.

Wirkstoff

Jede Substanz oder Substanzmischung, die für die Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden soll und die bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelproduktion ein wirksamer Bestandteil des Arzneimittels wird. Derartige Substanzen haben den Zweck, die pharmakologische Wirksamkeit oder einen anderen direkten Effekt in der Diagnose, Heilung, Linderung, Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit beizubringen oder die Struktur und Funktion des Körpers zu beeinflussen.

Zwischenprodukt

Ein Material, das bei Bearbeitungsschritten eines Wirkstoffs produziert und das weiterer molekularer Veränderung oder Reinigungen unterzogen werden muss, bevor es zum Wirkstoff wird. Zwischenprodukte können isoliert oder nicht isoliert werden. (Anmerkung: Dieser Leitfaden befasst sich nur mit solchen Zwischenprodukten, die nach dem Punkt produziert werden, den die Firma als den Punkt definiert hat, an dem die Produktion des Wirkstoffs beginnt.)