

# Herzlich Willkommen zur Informationsveranstaltung

## GMP für Einsteiger

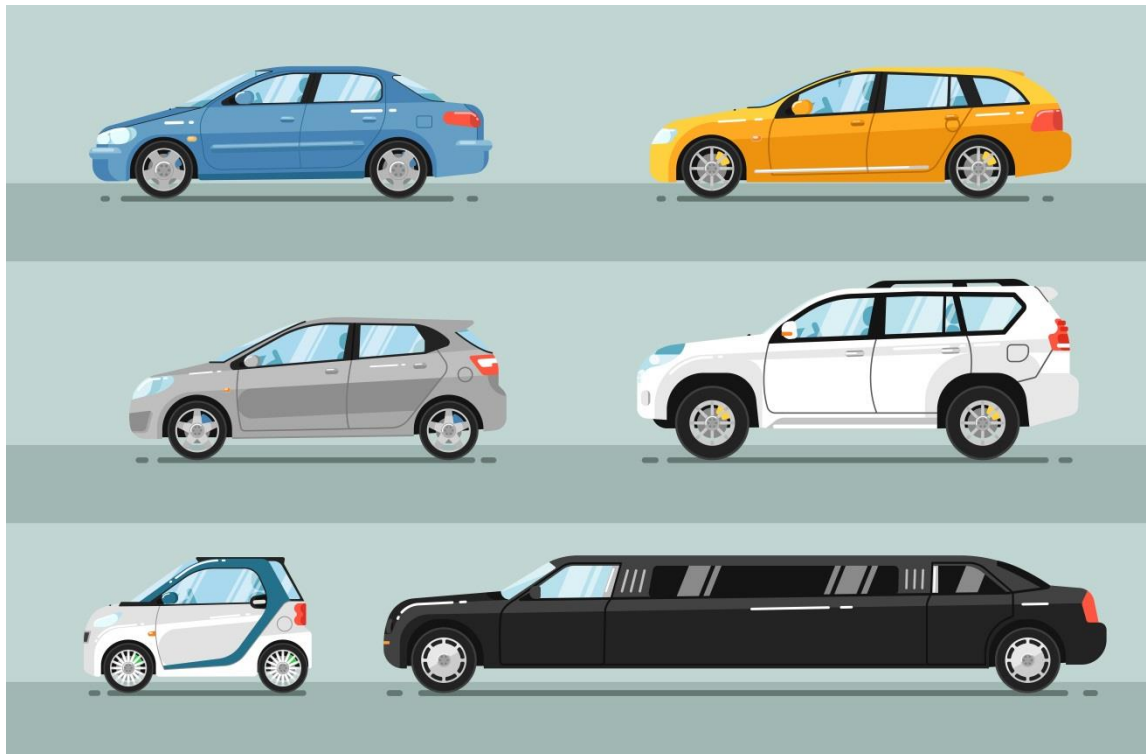


Ihre Dozenten: Michael Baldus, Melanie Hartmann und Kerstin Baldus

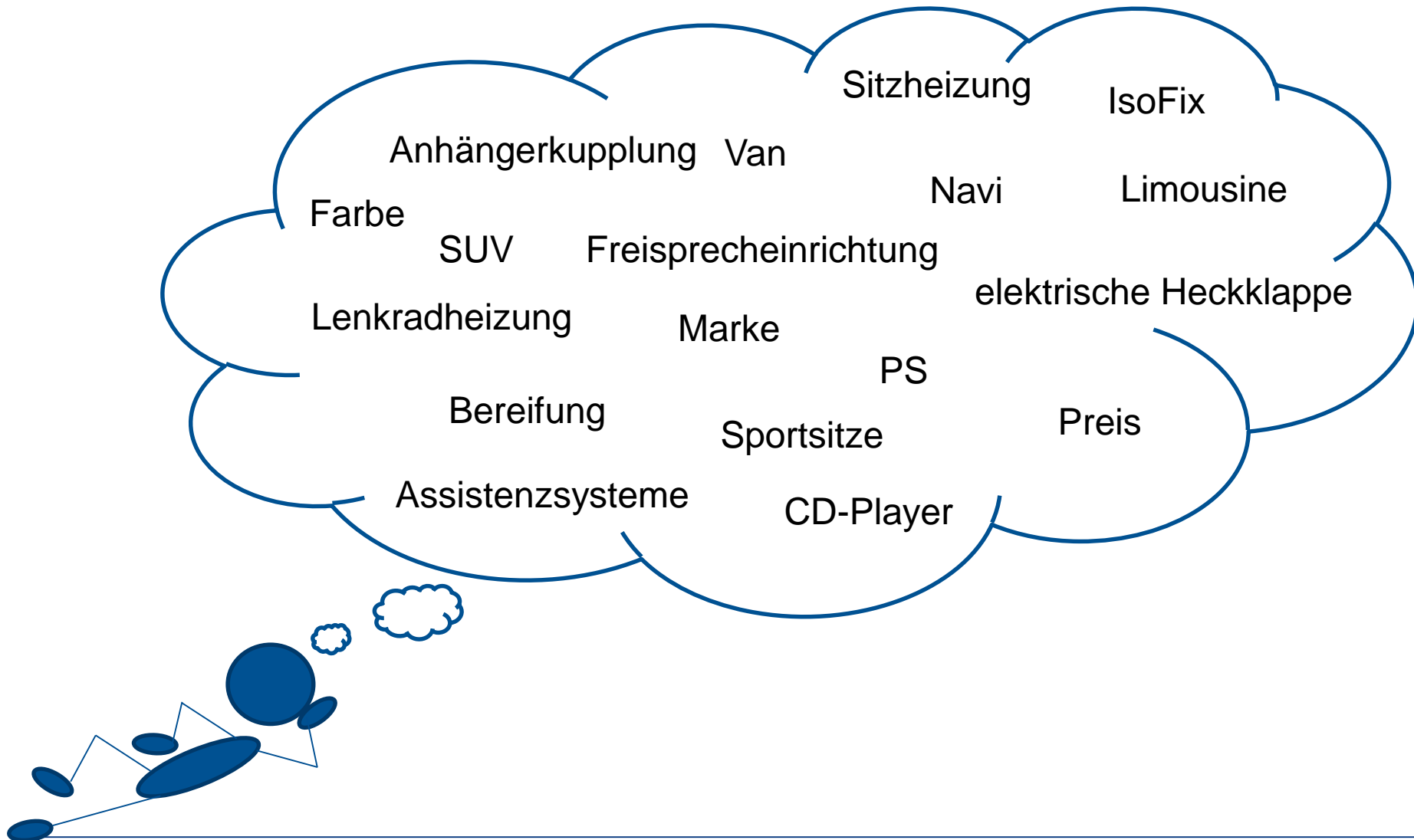
## Warum GMP?

**Sie möchten sich ein neues Auto kaufen.**

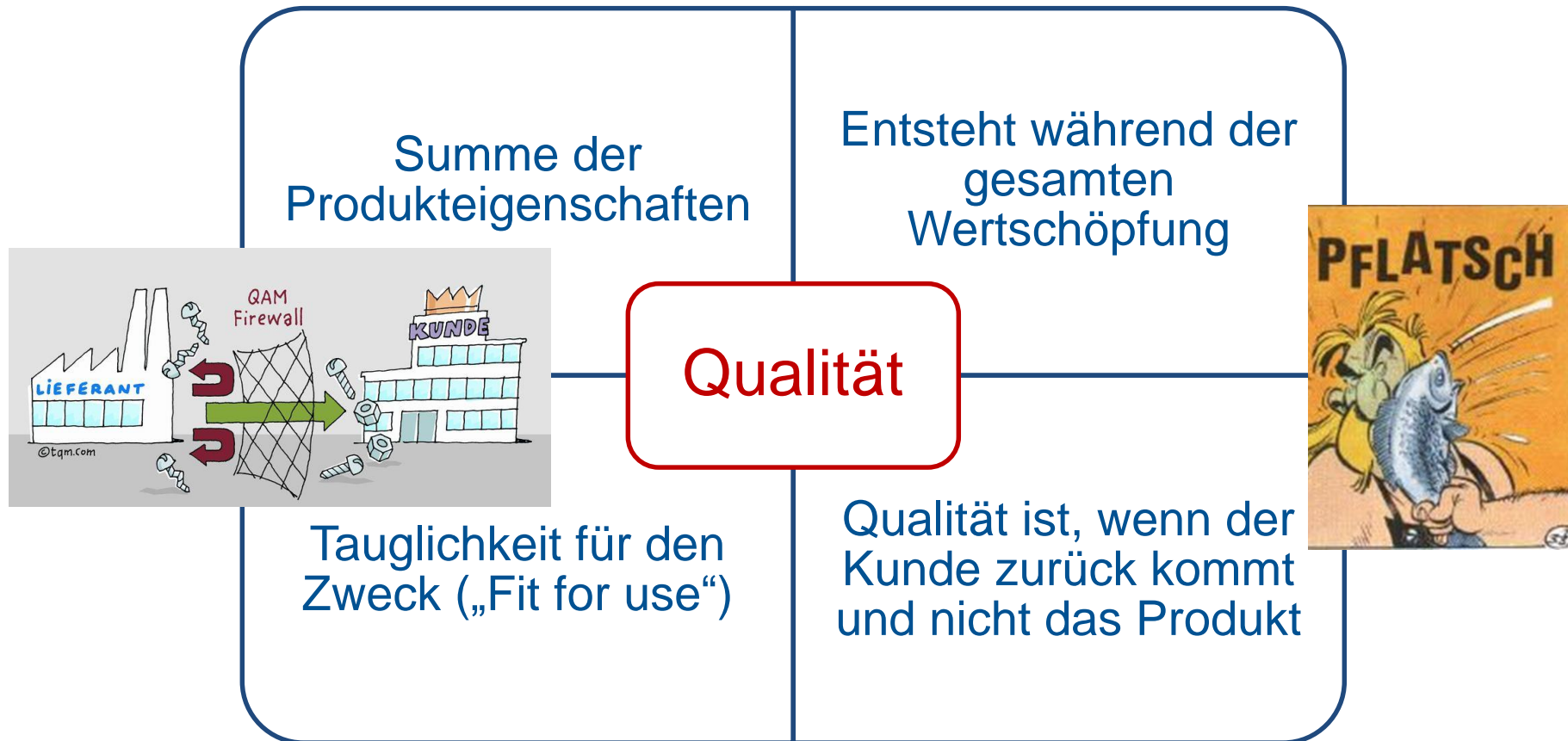
**Welche Anforderungen muss das Auto erfüllen, damit Sie sich zum Kauf entscheiden?**



## Warum GMP?



## Qualität...



## Qualität bei Konsumgütern

**Die Summe der Produkteigenschaften nennt man „Qualität“**

Die Produkteigenschaften werden **vom Kunden als Anforderungen** definiert

Jeder Kunde hat unterschiedliche Anforderungen,  
also **gibt es Produkte auch in unterschiedlicher Qualität!**



**Gültig für Konsumgüter**



## Qualität bei Arzneimitteln

Arzneimittel?

Es darf nur eine **Qualität** geben

**DIE BESTE!**

genau festgelegt in Zulassungsdokumenten

→ liegen allen Behörden der Verkaufsländer vor

Ob die Qualität eingehalten wird, überwachen die Behörden

→ **Inspektion/Audit**

## Arzneimittel (AMG § 2 Abs.1)

---

Arzneimittel sind **Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen**,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur **Heilung oder Linderung oder zur Verhütung** menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
  - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
  - b) eine medizinische **Diagnose** zu erstellen

## Zusammenfassung, warum GMP wichtig ist

---

Unter Qualität versteht man die **Eigenschaften eines Produktes**. Die meisten Produkte kann man ganz nach Wunsch in unterschiedlichen Qualitäten kaufen.

**Arzneimittel dürfen jedoch nur in sehr hoher Qualität hergestellt werden.**

Damit alle pharmazeutischen Hersteller und Zulieferer diese gesetzliche Forderung einhalten, gibt es die **GMP-Regeln**.

Diese schreiben vor, was in der langen Prozesskette vom Rohstoff bis zum Versand eines Fertigarzneimittels alles beachtet werden muss.

Jeder einzelne Arbeitsschritt ist für die Qualität wichtig.



"We only have a few rules around here,  
but we really enforce them."

## Sicherstellen der Qualität

---

Die Qualität eines Arzneimittels muss während der gesamten Herstellungsprozesse sichergestellt werden.

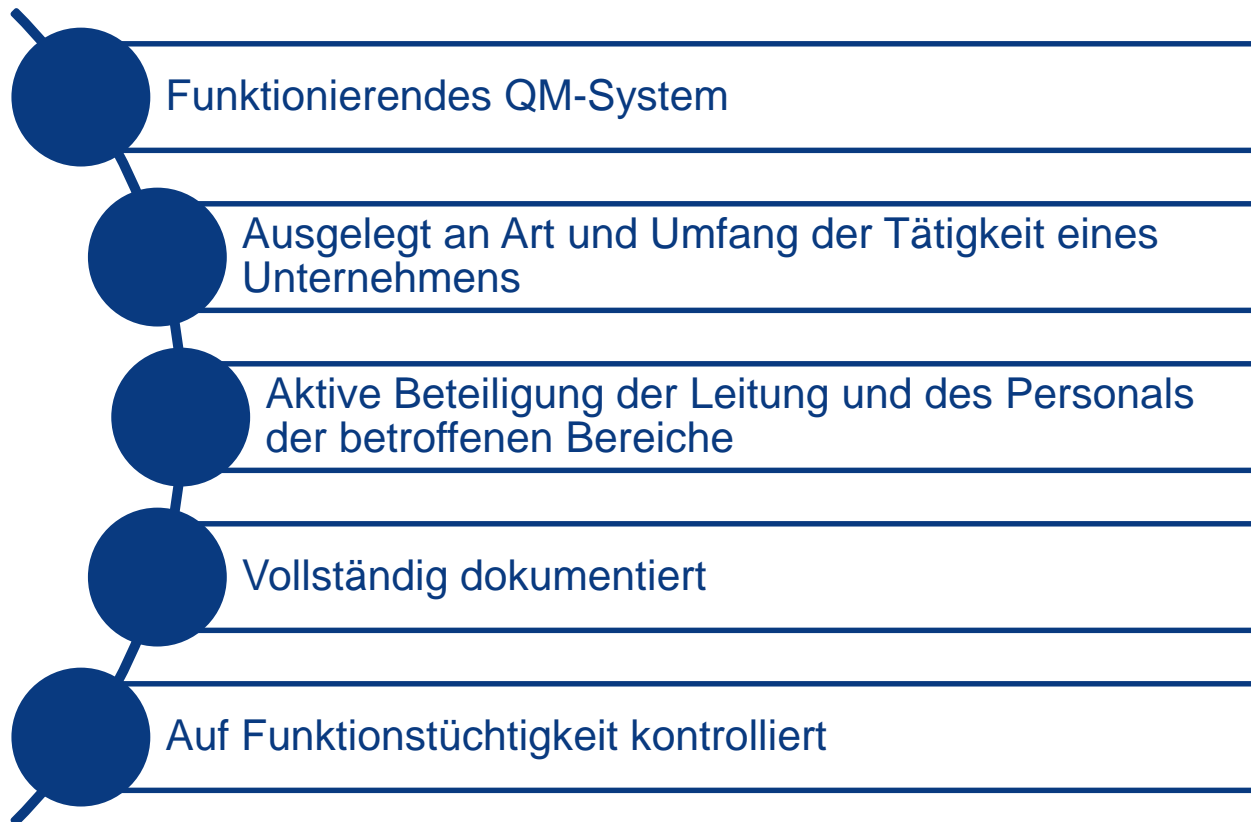
### Aber wie?

- Geeignete Rohstoffe
- Qualifizierte Umgebung (Räumlichkeiten und Ausrüstung)
- Geeignete Prozesse
- Nachverfolgung von Änderungen
- Planung von Änderungen
- Risikoanalysen
- .....

**Qualität muss in das Produkt hinein produziert werden**



## Installation eines QM-Systems



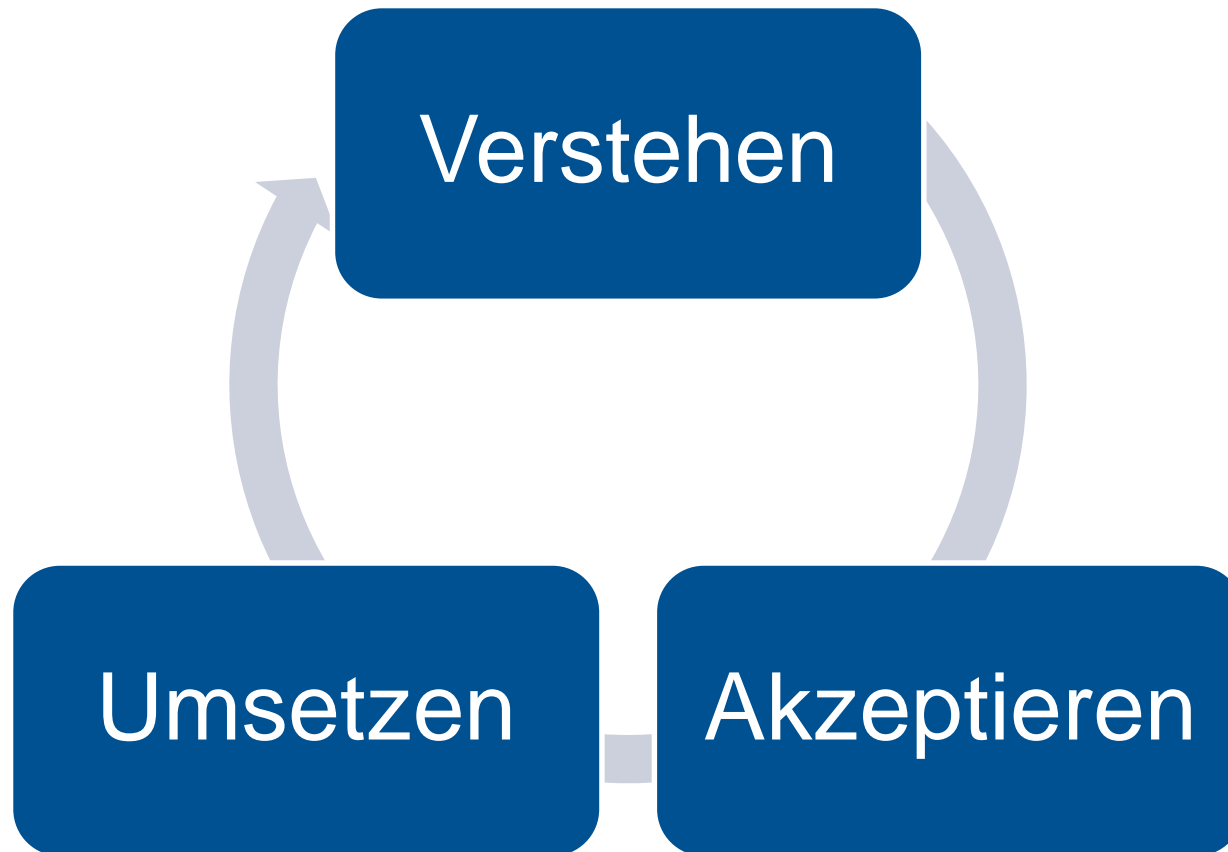
## Pharmazeutisches Qualitätssystem (PQS) – Wozu?

---

- Produktentwicklung muss in Compliance mit GMP-Anforderungen sein
- Produktionskontrolle sichert Qualität
- Verantwortlichkeiten müssen definiert und bekannt sein
- Wertschöpfungskette gem. GMP-Guideline (Rohstoffe, Wirkstoffe, Packmittel, Arzneimittel, Lagerung)
- Sicherstellen, dass Anlagen u. Prozesse qualifiziert/validiert sind
- Durchführung von Audits
- Change Control Prozesse
- Sicherstellen, dass eine definierte und kontinuierlich hohe Arzneimittelqualität vorliegt
- Bearbeiten von Abweichungen und Kundenreklamationen

## Grundlagen der GMP

---



## Grundlagen der GMP



Theorie

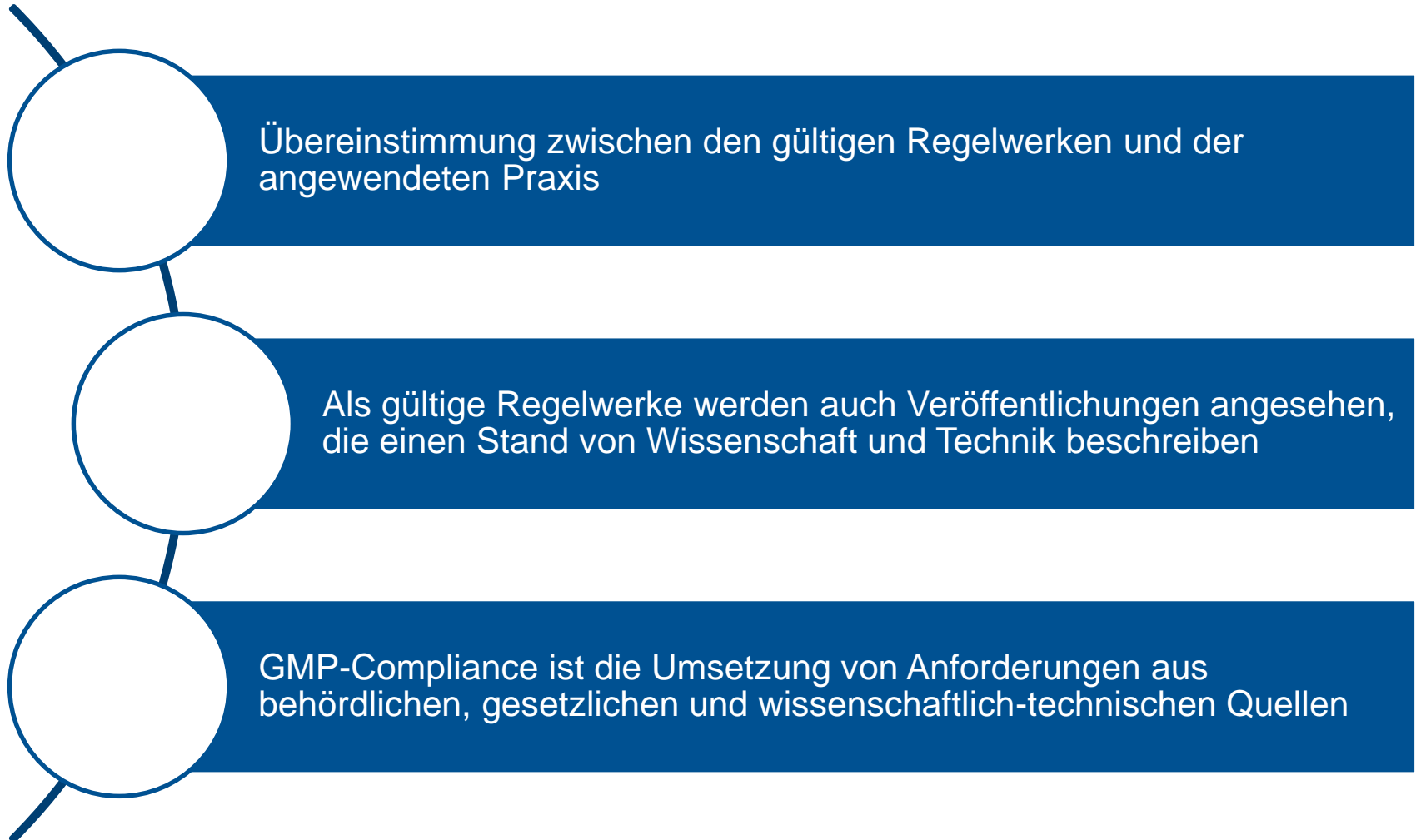
Praxis

**Compliant ist, wer sich trotzdem dran hält**



## Compliance

---



## Ziele der Compliance

---



**Vermeidung von  
Verwechselungen**



**Vermeidung von  
Untermischung  
(Kreuzkontamination)**



**Vermeidung von  
Kontaminationen**



**Anlagen- und  
Prozesssicherheit**



**laufende Schulung des  
Personals**



**Spezifikationskonformität**

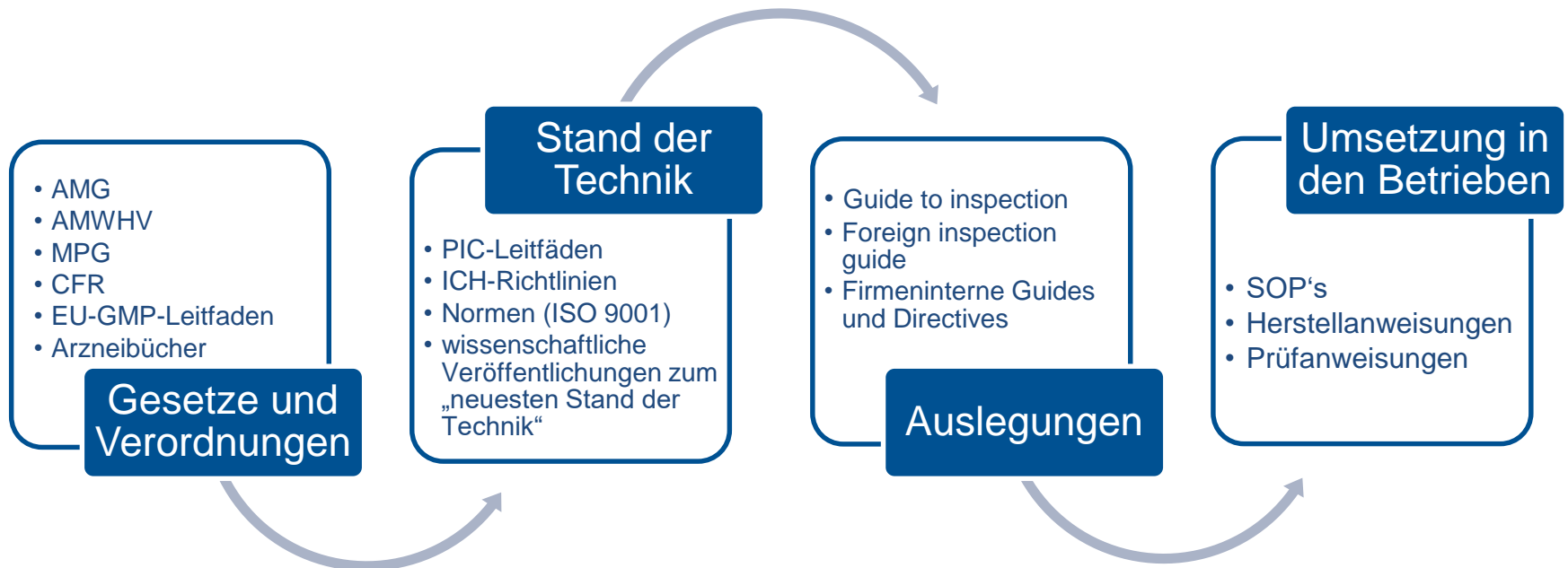


**Nachvollziehbarkeit und  
Rückverfolgbarkeit aller  
Prozesse**



**Lückenlose Dokumentation**

## GMP „Landschaft“



## Behördenlandschaft USA, Europa



### Food and Drug Administration

- Zulassung
- Überwachung von Arzneimitteln und Medizinprodukten



### European Medicine Agency

- Zulassung von Arzneimitteln für die EU
- Überwachung von Arzneimitteln in der EU

## Behördenlandschaft, Deutschland



### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- Zulassung in Deutschland
- Genehmigung klinischer Prüfungen
- Pharmakovigilanz (Risikoanalysen)



### Paul-Ehrlich-Institut

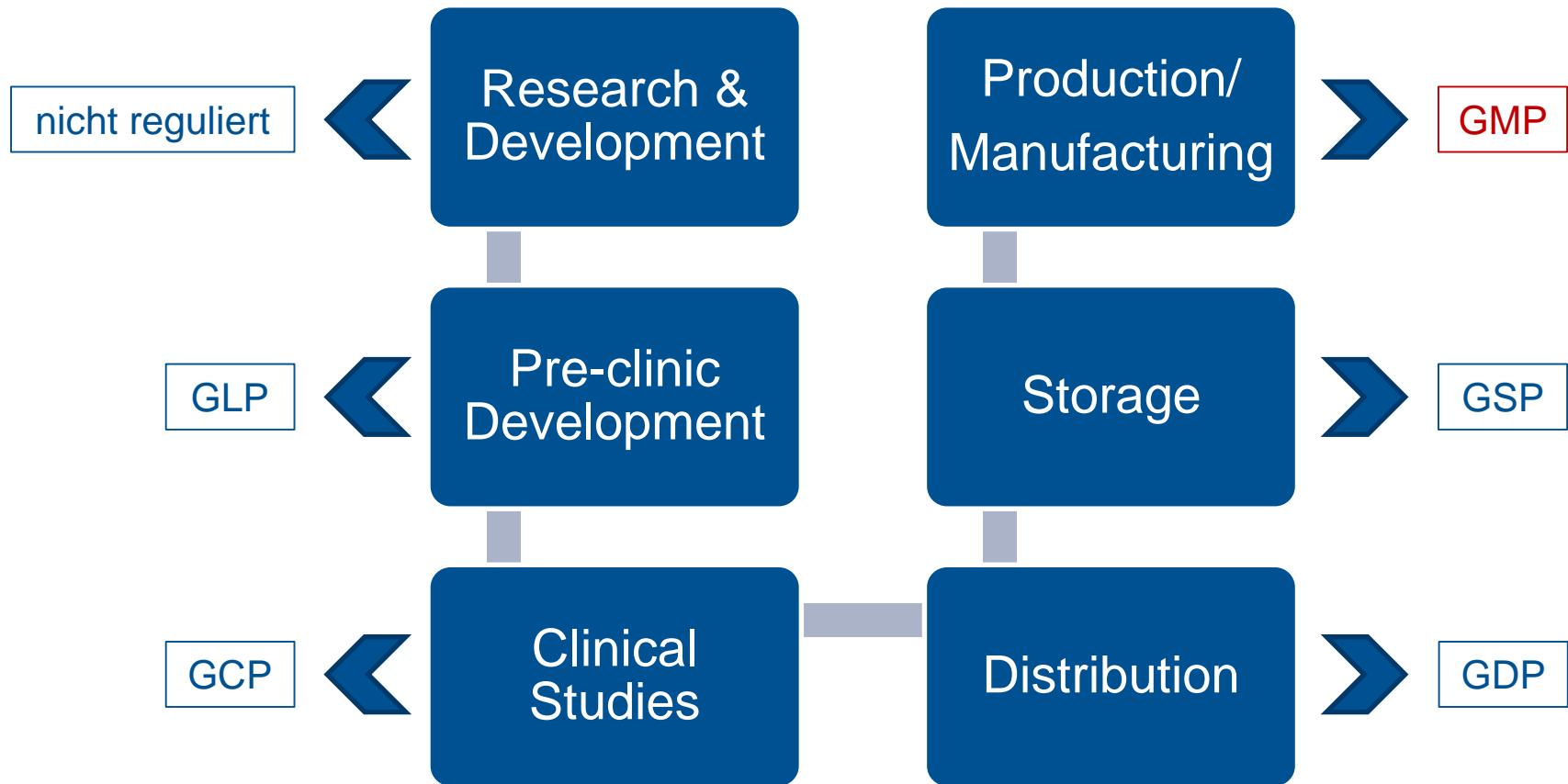
- Zulassung in Deutschland (Sera, Impfstoffe, Blutprodukte)
- Genehmigung klinischer Prüfungen
- Pharmakovigilanz (Risikoanalysen)



### Regierungspräsidien

- Überwachung der GMP-Konformität (Inspektionen, Audits)
- Herstellerlaubnis
- Einfuhrerlaubnis

## GxP?



# Anforderungen an Arzneimittel

§1 AMG

„Es ist Zweck dieses Gesetzes, [...] für die

**Qualität**

**Wirksamkeit**

**Unbedenklichkeit**

der Arzneimittel [...] zu sorgen.“

## Pharmazeutische Qualität

---

### Pharmazeutische Qualität

Reinheit

Haltbarkeit

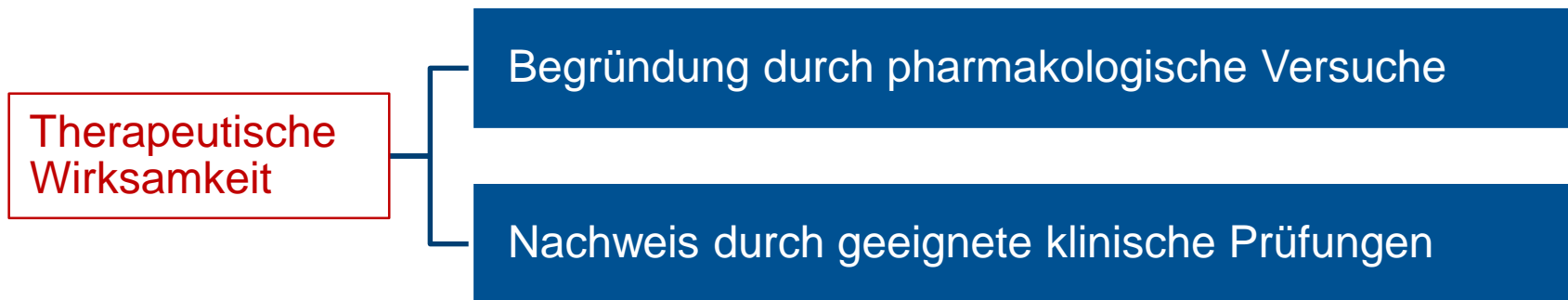
Dosiergenauigkeit

Akzeptable Stabilität

Chemische, biologische/biotechnologische Nachweisbarkeit  
von Arzneistoff, Abbauprodukten und Verunreinigungen

## Therapeutische Wirksamkeit

---



## Unbedenklichkeit

---

### Unbedenklichkeit

Freiheit von unannehmbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Nachweis der Unbedenklichkeit durch präklinische Prüfungen

Nachweis der Unbedenklichkeit durch klinische Prüfungen vor und nach der Zulassung

## Inhalte des AMG

---

- **Anforderungen an Arzneimittel**

- Verbot bedenklicher Arzneimittel, Verbot zum Schutz vor Täuschung, der Verantwortliche für das Inverkehrbringen

- **Herstellung von Arzneimitteln**

- Herstellungserlaubnis und Entscheidung darüber, Anzeigepflichten

- **Zulassung von Arzneimitteln**

- Zulassungspflicht, Zulassungsunterlagen, Rücknahme und Widerruf der Zulassung

- **Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung**

- allgemeine und besondere Voraussetzungen für klinische Prüfungen, Verfahren bei der Ethik-Kommission

## Inhalte des AMG

---

- **Abgabe, Einfuhr und Ausfuhr von Arzneimitteln**
  - Apotheken- und Verschreibungspflicht, Großhandel
- **Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken**
  - Pharmakovigilanz-, Dokumentations- und Meldepflichten des Inhabers der Zulassung, Unbedenklichkeitsberichte
- **Haftung für Arzneimittelschäden**
  - Gefährdungshaftung, Mitverschulden, Ersatzpflicht bei Tötung oder Körperverletzung

## Die AMWHV

---

### Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

#### Vollständiger Titel:

Verordnung über die Anwendung der **Guten Herstellungspraxis** bei  
der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen  
und  
über die Anwendung der guten fachlichen Praxis bei der Herstellung  
von Produkten menschlicher Herkunft

## Die 6 Goldenen GMP-Regeln

---

### Die 6 goldenen GMP-Regeln

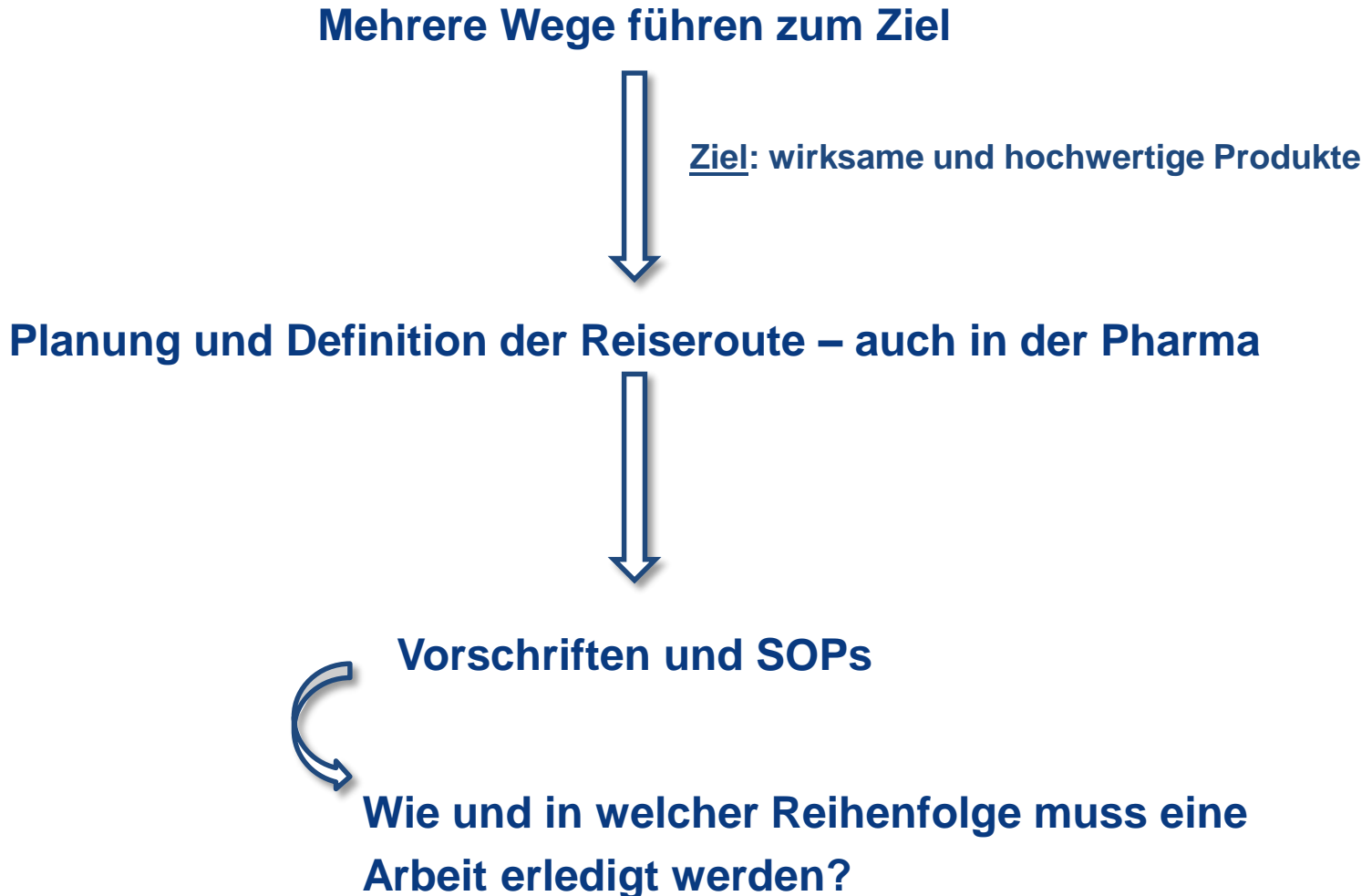
---

- ☐ Klar definierte und validierte Herstellungsvorgänge
- ☐ Alle notwendigen Voraussetzungen sind erfüllt
- ☐ Schriftliche Anweisungen und eindeutige Verfahrensbeschreibungen
- ☐ Zulassungskonforme Herstellung und Prüfung der Arzneimittel im Betrieb
- ☐ Prüfen von Beanstandungen und Qualitätsmängeln
- ☐ Geeignete Maßnahmen zur Verhinderung von Untermischungen und Kontaminationen (Kreuz- und Akkumulationskontaminationen)



## Warum Dokumentation?

---



## Warum Dokumentation?

---

**Übrigens:** verständliche Wegbeschreibungen sorgen dafür, dass das Ziel schnell und unkompliziert erreicht wird.

**Dies gilt auch im Pharma-Bereich**



**Sie haben ein Recht auf verständliche SOPs**

**Sprechen Sie Ihren Vorgesetzten  
bei Unverständlichkeiten an!**

## Warum Dokumentation?

Mit der Zeit verblassen unsere Erinnerungen...

Im Privaten ist es relativ unkritisch,

in der Pharma geht es allerdings nicht um nette Erinnerungen, sondern um das Leben und Wohl der Patienten

➡ Jedes Detail ist wichtig

wasserdichte, lückenlose Dokumentation



Alle Ist-Werte, Messwerte, Beobachtungen und Abweichungen  
sofort („zeitnah“) dokumentieren



## EU-GMP-Leitfaden

---

Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil der Qualitätssicherung.

**Klar und deutlich** geschriebene Unterlagen verhindern Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlauben die Rückverfolgung einer Charge.

Spezifikationen, Herstellungsvorschriften und Anweisungen, Verfahrensbeschreibungen und Protokolle müssen **fehlerfrei** sein und **schriftlich** vorliegen.

Die **Lesbarkeit** der Unterlagen ist sehr wichtig.

(EU-GMP Leitfaden, Kapitel 4)

## Ziele der Dokumentation

---

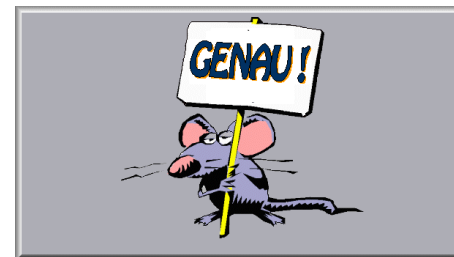
- Sichern der Qualität
- kontrollierte Steuerung des Prozesses
- Fehlervermeidung
- Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit
- Eine lückenlose Dokumentation ist der entscheidende Beweis

für durchgeführte Prozessschritte



Inspektion!!!

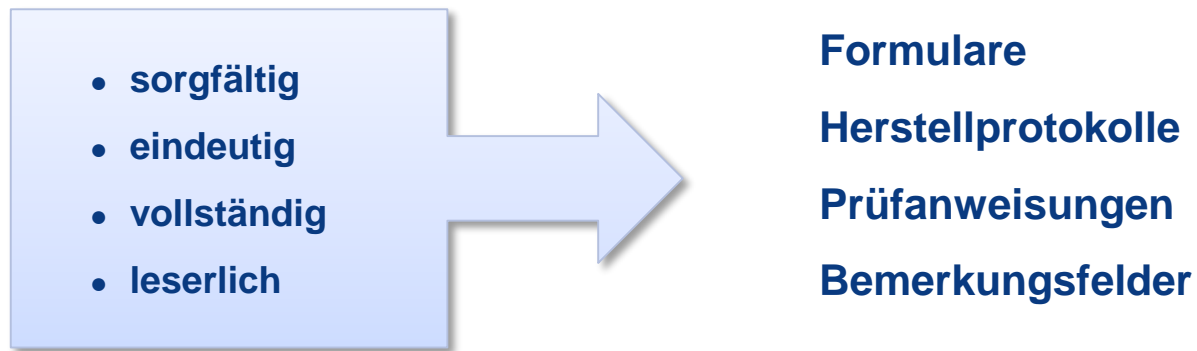
**Bei allen übernommenen Texten bzw.  
Querverweisen sind Quellenangaben nötig!**



## Dokumentation – aber wie?

---

### Grundsätze zur Führung von GMP-Dokumenten:



---

### Beachte:

- Datum und Unterschrift nicht vergessen
- Eintragungen ggf. in Druckschrift vornehmen
- So genau wie nötig, so kurz wie möglich

## Regeln für die Protokollführung

**Unkenntlichmachung**  
von Eintragungen ist  
nicht erlaubt

Es ist nicht erlaubt, bei  
fehlerhaften Eintragun-  
gen das Dokument  
zu **verwerfen** oder **neu**  
**zu schreiben**

**Kritische**  
**Prozessschritte** sind  
„Double-Check“-pflichtig

Dokumente müssen  
**sauber, gut**  
**leserlich** und  
**eindeutig** ausgefüllt  
bzw. geschrieben  
werden



**Dokumentenechtes**  
Schreibmaterial  
benutzen  
(keine schwarzen Stifte,  
Recommendation =  
Empfehlung)

## Regeln für die Protokollführung

Eintragungen wie „dito“  
oder das Zeichen „ “  
sind nicht zulässig

**Zusätzliche Markierungen** (z.B. Sternchen) sind nur zulässig, wenn sie eindeutig zu interpretieren sind

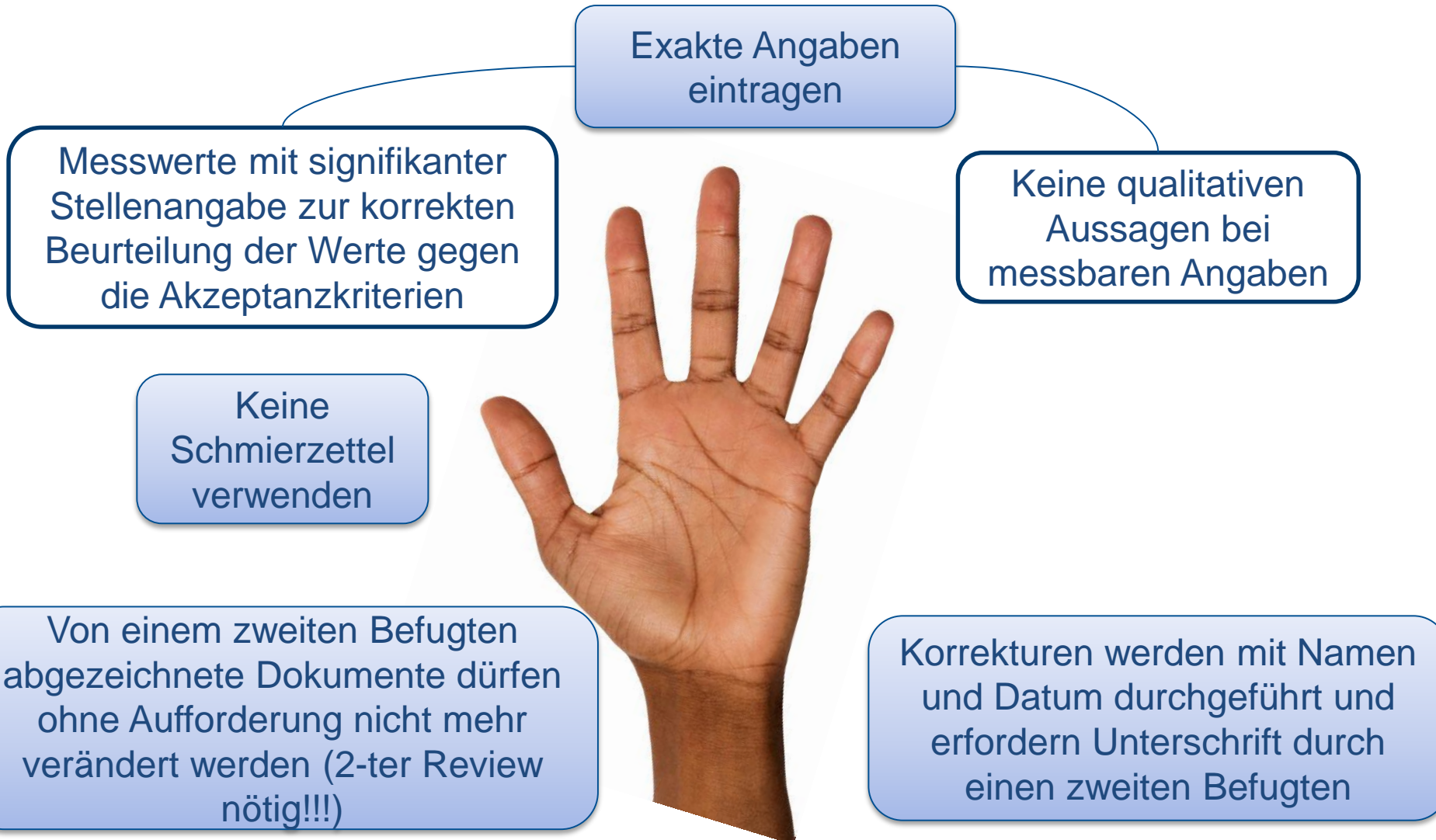
**Leere Felder** müssen entwertet werden, z.B. durch „Z“

Dokumente **aktuell und zeitnahe** führen. Vor- bzw. Nachschreiben sind verboten



Bei irrtümlicher Eintragung im Dokument alten Eintrag **sauber durchstreichen** (noch lesbar), richtigen Wert an **geeigneter** Stelle mit Datum und Namenskürzel eintragen, **Grund der Korrektur** angeben

## Regeln für die Protokollführung



## Elektronische Dokumentation – 21 CFR Part 11

Es sollte nur im 24h-  
Format gearbeitet  
werden

Daten, die manuell in ein  
elektronisches System  
übertragen werden, sind zu  
überprüfen (Review durch  
2-te Person)

Datenveränderungen  
müssen nachvollziehbar  
sein (Audit Trail)



**Gehen Sie  
vertraulich mit  
Ihren Passwörtern  
um!**

**Sperren oder  
schließen Sie stets  
aktuell geöffnete  
Anwendungen,  
um einem  
Missbrauch  
vorzubeugen!**

System muss eine eindeutige  
Personenzuordnung erlauben  
(Login muss Passwort  
geschützt erfolgen)

Werden Reports aus  
elektronischen Systemen  
genutzt, sollte eine  
Veränderung der  
elektronischen Daten  
nicht mehr möglich sein  
(Data Integrity)

## Umgang mit Unterschriften

Unterschriften sind die vollständig ausgeschriebene Signatur mit Vornamen und Namen aber auch Namenskürzel und die elektronische Unterschrift

Bei Formularen, die nach extern gehen, muss die Unterschrift zusätzlich mit dem Namenszug in Klarschrift (Stempel o.Ä.) versehen werden.



Namenskürzel können nur verwendet werden, wenn eine **aktuelle, offizielle Kürzelliste** vorliegt.



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

