GMP VERLAG Peither

GMP-Regularien

EU-GMP-Leitfaden Teil II

Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe

deutsch/englisch

PDF Download

EU-GMP-Leitfaden Teil II
Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe

Part II
Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Anmerkung des Verlags:
Im November 2000 veröffentlichte die ICH mit der Leitlinie Q7A *Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients* erstmals GMP-Regeln für die Wirkstoffherstellung. Diese Leitlinie wurde 2006 in den EU-GMP-Leitfaden aufgenommen als *Teil II: Mindestanforderungen für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden*.

Anlage der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Mai 2015.

European Commission
Health and Consumers Directorate-General

Health Systems and Products
Medicinal Products – Quality, safety and efficacy

Brussels, 13 August 2014
Ares(2014)2674284

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission Européenne,
B-1049 Bruxelles
Europese Commissie,
B-1049 Brussel – Belgium.
Telephone: (32-2) 299 11 11

Status of the document: Revision.

Reasons for changes:
A revision to section 1.2 to take into consideration the completed revision of various Annexes to the GMP guide and hence Part I can no longer be followed for active substances used at starting materials. Furthermore, clarification of the relationship between section 17 of this Part II and the forthcoming guidelines on Good Distribution Practices for active substances for medicinal products for human use has been added to section 1.2. An obsolete reference to Annex 20 in section 2.21 has been amended.

Deadline for coming into operation:
1 September 2014

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

Table of Contents

1	**Introduction**	**9**
1.1	Objective	9
1.2	Scope	10
2	**Quality Management**	**15**
2.1	Principles	15
2.2	Quality Risk Management	16
2.3	Responsibilities of the Quality Unit(s)	17
2.4	Responsibility for Production Activities	18
2.5	Internal Audits (Self-Inspection)	19
2.6	Product Quality Review	19
3	**Personnel**	**20**
3.1	Personnel Qualifications	20
3.2	Personnel Hygiene	20
3.3	Consultants	21
4	**Buildings and Facilities**	**21**
4.1	Design and Construction	21
4.2	Utilities	23
4.3	Water	24
4.4	Containment	24
4.5	Lighting	25
4.6	Sewage and Refuse	25
4.7	Sanitation and Maintenance	25
5	**Process Equipment**	**26**
5.1	Design and Construction	26
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning	27
5.3	Calibration	28
5.4	Computerized Systems	29
6	**Documentation and Records**	**30**
6.1	Documentation System and Specifications	30
6.2	Equipment Cleaning and Use Record	32
6.3	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials	32
6.4	Master Production Instructions (Master Production and Control Records)	33
6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records)	34
6.6	Laboratory Control Records	35
6.7	Batch Production Record Review	37
7	**Materials Management**	**37**
7.1	General Controls	37
7.2	Receipt and Quarantine	38
7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials	39
7.4	Storage	40
7.5	Re-evaluation	41
8	**Production and In-Process Controls**	**41**
8.1	Production Operations	41
8.2	Time Limits	42
8.3	In-process Sampling and Controls	43
8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs	44
8.5	Contamination Control	45

9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates 46
9.1 General 46
9.2 Packaging Materials 46
9.3 Label Issuance and Control 46
9.4 Packaging and Labelling Operations 47

10 Storage and Distribution 49
10.1 Warehousing Procedures 49
10.2 Distribution Procedures 49

11 Laboratory Controls 50
11.1 General Controls 50
11.2 Testing of Intermediates and APIs 52
11.3 Validation of Analytical Procedures 52
11.4 Certificates of Analysis 52
11.5 Stability Monitoring of APIs 53
11.6 Expiry and Retest Dating 54
11.7 Reserve/Retention Samples 55

12 Validation 56
12.1 Validation Policy 56
12.2 Validation Documentation 56
12.3 Qualification 57
12.4 Approaches to Process Validation 57
12.5 Process Validation Program 59
12.6 Periodic Review of Validated Systems 60
12.7 Cleaning Validation 60
12.8 Validation of Analytical Methods 62

13 Change Control 62

14 Rejection and Reuse of Materials 64
14.1 Rejection 64
14.2 Reprocessing 64
14.3 Reworking 65
14.4 Recovery of Materials and Solvents 65
14.5 Returns 66

15 Complaints and Recalls 66

16 Contract Manufacturers (including Laboratories) 67

17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers 68
17.1 Applicability 68
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates 69
17.3 Quality Management 69
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates 69
17.5 Stability 70
17.6 Transfer of Information 70
17.7 Handling of Complaints and Recalls 70
17.8 Handling of Returns 71

18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation 71
18.1 General 71
18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping 74
18.3 Cell Culture/Fermentation 75

18.4 Harvesting, Isolation, and Purification 76
18.5 Viral Removal/Inactivation Steps 77

19 APIs for Use in Clinical Trials 78
19.1 General 78
19.2 Quality 78
19.3 Equipment and Facilities 79
19.4 Control of Raw Materials 79
19.5 Production 79
19.6 Validation 80
19.7 Changes 80
19.8 Laboratory Controls 80
19.9 Documentation 81

20 Glossary 81

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	**9**
1.1	Zielsetzung	9
1.2	Geltungsbereich	10
2	**Qualitätsmanagement**	**15**
2.1	Grundsätze	15
2.2	Qualitätsrisikomanagement	16
2.3	Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)einheit(en)	17
2.4	Verantwortung für Produktionsaktivitäten	18
2.5	Interne Audits (Selbstinspektion)	19
2.6	Produktqualitätsüberprüfungen	19
3	**Personal**	**20**
3.1	Qualifikationen des Personals	20
3.2	Personalhygiene	20
3.3	Berater	21
4	**Gebäude und Anlagen**	**21**
4.1	Design und Bauart	21
4.2	Betriebsmittel	23
4.3	Wasser	24
4.4	Containment (separate Bereiche)	24
4.5	Beleuchtung	25
4.6	Abwasser und Abfall	25
4.7	Betriebshygiene und Wartung	25
5	**Prozessausrüstung**	**26**
5.1	Design und Bauart	26
5.2	Wartung und Reinigung der Ausrüstung	27
5.3	Kalibrierung	28
5.4	Computergestützte Systeme	29
6	**Dokumentation und Protokolle**	**30**
6.1	Dokumentationssysteme und Spezifikationen	30
6.2	Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch	32
6.3	Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe	32
6.4	Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte)	33
6.5	Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)	34
6.6	Prüfprotokolle	35
6.7	Überprüfung der Chargenprotokolle	35
7	**Materialmanagement**	**37**
7.1	Allgemeine Kontrollen	37
7.2	Wareneingang und Quarantäne	38
7.3	Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion	39
7.4	Lagerung	40
7.5	Nachbewertung	41
8	**Produktion und Inprozesskontrollen**	**41**
8.1	Produktionsaktivitäten	41
8.2	Zeitgrenzen	42
8.3	Inprozessprobenahme und -kontrollen	43
8.4	Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen	44
8.5	Kontaminationskontrolle	45

9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten 46
9.1 Allgemeine Anforderungen 46
9.2 Verpackungsmaterialien 46
9.3 Vergabe von Etiketten und Kontrolle 46
9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge 47

10 Lagerung und Vertrieb 49
10.1 Lagerverfahren 49
10.2 Vertriebsverfahren 49

11 Laborkontrollen 50
11.1 Allgemeine Kontrollen 50
11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen 52
11.3 Validierung von Prüfverfahren 52
11.4 Analysenzertifikate 52
11.5 Stabilitätsprüfung bei Wirkstoffen 52
11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstest-daten 54
11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster 55

12 Validierung 56
12.1 Validierungspolitik 56
12.2 Validierungsdokumentation 56
12.3 Qualifizierung 57
12.4 Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung 57
12.5 Prozessvalidierungsprogramm 59
12.6 Periodische Überprüfung validierter Systeme 60
12.7 Reinigungsvalidierung 60
12.8 Validierung von Prüfverfahren 62

13 Änderungskontrolle (Change Control) 62

14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien 64
14.1 Zurückweisung 64
14.2 Aufarbeitung (reprocessing) 64
14.3 Umarbeitung (reworking) 65
14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln 65
14.5 Rückgaben 66

15 Beanstandungen und Rückrufe 66

16 Lohnhersteller (einschließlich Labore) 67

17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer 68
17.1 Anwendbarkeit 68
17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte 69
17.3 Qualitätsmanagement 69
17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten 69
17.5 Stabilität 70
17.6 Weitergabe von Informationen 70
17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen 70
17.8 Umgang mit Rückgaben 71

18 Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden 71
18.1 Allgemeine Anforderungen 71
18.2 Zellbankwartung und -protokollierung 74
18.3 Zellkultur/Fermentation 75
18.4 Ernte, Isolierung und Reinigung 76
18.5 Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung 77

19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen 78
19.1 Allgemeine Anforderungen 78
19.2 Qualität 78
19.3 Ausrüstung und Anlagen 79
19.4 Prüfung von Rohmaterialien 79
19.5 Herstellung 79
19.6 Validierung 80
19.7 Änderungen 80
19.8 Prüfung 80
19.9 Dokumentation 81

20 Glossar 81

1 Introduction

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials.

The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States have agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

1.1 Objective

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of active substances and the related controls. The term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

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, Umetikettieren, 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.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

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 Scope

These guidelines apply to the manufacture of active substances for medicinal products for both human and veterinary use. They apply to the manufacture of sterile active substances only up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in Directive 2003/94/EC and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than these guidelines, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

These guidelines exclude, whole blood and plasma, as Directive 2002/98/EC and the technical requirements supporting that directive lay down the detailed requirements for the collection and testing of blood, however, it does include active substances that are produced using blood or plasma as raw materials.

Finally, these guidelines do not apply to bulk-packaged medicinal products. They apply to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annexes 2 to 7 where supplementary guidance for certain types of active substance may be found.

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.

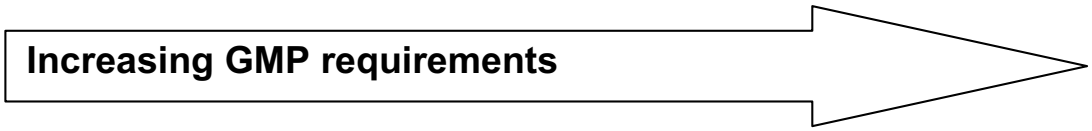
Im Falle von **Ektoparasitika** zur Anwendung bei Tieren können andere Standards als diese Leitlinien angewendet werden, sofern diese sicherstellen, dass die Wirkstoffe angemessene Qualität besitzen.

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.

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging



9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates

9.1 General

9.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.

9.11 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

9.12 Records should be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing, and whether accepted or rejected.

9.2 Packaging Materials

9.20 Containers should provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.

9.21 Containers should be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.

9.22 If containers are re-used, they should be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels should be removed or defaced.

9.3 Label Issuance and Control

9.30 Access to the label storage areas should be limited to authorised personnel.

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 Procedures should be used to reconcile the quantities of labels issued, used, and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies should be investigated, and the investigation should be approved by the quality unit(s).

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 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing should be destroyed. Returned labels should be maintained and stored in a manner that prevents mix-ups and provides proper identification.

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 Obsolete and out-dated labels should be destroyed.

9.33 Überholte und **veraltete Etiketten** sollten vernichtet werden.

9.34 Printing devices used to print labels for packaging operations should be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

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 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.

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 A printed label representative of those used should be included in the batch production record.

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

9.4 Packaging and Labelling Operations

9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge

9.40 There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used.

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

9.41 Labelling operations should be designed to prevent mix-ups. There should be physical or spatial separation from operations involving other intermediates or APIs.

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.

19 APIs for Use in Clinical Trials

19.1 General

19.10 Not all the controls in the previous sections of this Guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development. Section 19 provides specific guidance unique to these circumstances.

19.11 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API.

19.2 Quality

19.20 Appropriate GMP concepts should be applied in the production of APIs for use in clinical trials with a suitable mechanism of approval of each batch.

19.21 A quality unit(s) independent from production should be established for the approval or rejection of each batch of API for use in clinical trials.

19.22 Some of the testing functions commonly performed by the quality unit(s) can be performed within other organizational units.

19.23 Quality measures should include a system for testing of raw materials, packaging materials, intermediates, and APIs.

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 Voranschreiten 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 Process and quality problems should be evaluated.

19.25 Labelling for APIs intended for use in clinical trials should be appropriately controlled and should identify the material as being for investigational use.

19.3 Equipment and Facilities

19.30 During all phases of clinical development, including the use of small-scale facilities or laboratories to manufacture batches of APIs for use in clinical trials, procedures should be in place to ensure that equipment is calibrated, clean and suitable for its intended use.

19.31 Procedures for the use of facilities should ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross-contamination.

19.4 Control of Raw Materials

19.40 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice.

19.41 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone.

19.5 Production

19.50 The production of APIs for use in clinical trials should be documented in laboratory notebooks, batch records, or by other appropriate means. These documents should include information on the use of production materials, equipment, processing, and scientific observations.

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 Expected yields can be more variable and less defined than the expected yields used in commercial processes. Investigations into yield variations are not expected.

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 Validation

19.60 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate, where a single API batch is produced or where process changes during API development make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration, and, where appropriate, equipment qualification assures API quality during this development phase.

19.61 Process validation should be conducted in accordance with Section 12 when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot or small scale.

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 Changes

19.70 Changes are expected during development, as knowledge is gained and the production is scaled up. Every change in the production, specifications, or test procedures should be adequately recorded.

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 Laboratory Controls

19.80 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical trials may not yet be validated, they should be scientifically sound.

19.81 A system for retaining reserve samples of all batches should be in place. This system should ensure that a sufficient quantity of each reserve sample is retained for an appropriate length of time after approval, termination, or discontinuation of an application.

19.82 Expiry and retest dating as defined in Section 11.6 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs, Section 11.6 does not normally apply in early stages of clinical trials.

19.8 Prüfung

19.80 Obwohl die zur Bewertung einer Wirkstoffcharge für klinische Prüfungen angewandten Analysenmethoden 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.

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-137-7

1. Auflage 2019

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2019 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Michael Lammel
Aufsichtsrat: Thomas Peither (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: redaktion@gmp-verlag.de
Übersetzung: B. Rischbieter, Saarbrücken
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Staufen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.