

Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln

Gute Herstellungspraktiken - Good Manufacturing Practices - GMP

Handbücher des BAH zur Qualitätssicherung bei der Arzneimittel-Herstellung und -Prüfung

- Übersicht:
1. Einleitung
 2. Arzneimittelgesetz und GMP
 3. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer
 4. Die historische Entwicklung der Guten Herstellungspraktiken – GMP
 5. Die Europäischen GMP-Regeln
 6. Übernahme der EG-GMP-Regeln in deutsches Recht
 7. Die Qualitätsmanagement-Normen der ISO-9000-Familie und GMP – Ein Vergleich
- Anhang: Liste der Broschüren aus der BAH-Schriftenreihe „Qualitätssicherung“

1. Einleitung

Die Sicherheit von Arzneimitteln vor ihrem Inverkehrbringen basiert in Deutschland und vielen anderen Ländern auf 2 Hauptaspekten:

- Qualität des Modells und
- Qualität der Konformität.

Der Hersteller erforscht und entwickelt das Arzneimittel als Modell nach pharmazeutischen, toxikologischen, klinischen und technologisch-galenischen Gesichtspunkten: dabei werden insbesondere die Qualität der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe spezifiziert, das Herstellverfahren und Kontrollmethoden festgelegt sowie die gesundheitliche Unbedenklichkeit und die klinische Wirksamkeit evaluiert.

Diese Qualität des Modells wird vom Hersteller dokumentiert und im Rahmen der Zulassung des Arzneimittels durch die entsprechende Zulassungsbehörde bewertet.

Damit jedes einzelne für den Verbraucher bestimmte Arzneimittel in seinen Eigenschaften bzw. seiner Qualität mit dem zugelassenen Modell übereinstimmt (Qualität der Konformität), muss das Qualitätssicherungssystem des Herstellers eine konsistente Produktion einschließlich Prüfung jeder Charge sicherstellen.

Dafür ist dem Arzneimittel-Hersteller mit den Guten Herstellungspraktiken (Good Manufacturing Practices – GMP) ein wirksames Instrumentarium an die Hand gegeben. Ein Bestandteil der GMP-Regeln sind die Bestimmungen bezüglich der verantwortlichen Personen im Bereich Arzneimittel-Herstellung einschl. Kontrolle. Darüber hinaus gibt es im deutschen Arzneimittelrecht weitere verantwortliche Personen.

Alle GMP-Regeln und sonstigen Anforderungen an das QS-System gelten gleichermaßen für verschreibungspflichtige und rezeptfreie Arzneimittel, eine Differenzierung findet insofern nicht statt.

2. Arzneimittelgesetz und GMP

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts (AMNG) stammt vom 24. August 1976 und ist in seinen wesentlichen Teilen am 1. Januar 1978 in Kraft getreten. Das AMNG besteht im wesentlichen aus dem Arzneimittelgesetz (AMG), den Überleitungsvorschriften und dem Heilmittelwerbegesetz. Es ersetzt das bis dahin geltende Arzneimittelgesetz von 1961. Das (neue) AMG enthält im § 54 die Ermächtigung zum Erlass von Betriebsverordnungen, u. a. für Betriebe, die Arzneimittel herstellen.

3. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer

Im Jahre 1985 ist der Verordnungsgeber der Ermächtigung aus § 54 AMG nachgekommen und hat die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (Pharmabetriebsverordnung – PharmBetrV) vom 8. März 1985 vorgelegt.

Die fachliche Grundlage für die PharmBetrV waren die Grundregeln der WHO für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität (WHO-GMP-Regeln, siehe unten). Der amtlichen Begründung zur Pharmabetriebsverordnung ist ferner zu entnehmen, dass auch die Grundregeln für die sachgerechte Herstellung pharmazeutischer Produkte, die von den Mitgliedstaaten der Pharmazeutischen Inspections-Convention (PIC, siehe unten) im Jahre 1972 erarbeitet wurden, Berücksichtigung fanden.

4. Die historische Entwicklung der Guten Herstellungspraktiken – GMP

4.1 WHO

Im Jahre 1967 wurde gemäß einem entsprechenden Entschließungsantrag der 20. Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly - WHA) (Resolution WHA 20.34) von einer Experten-Gruppe der erste Entwurf mit Empfehlungen für Standards bezüglich Guter Herstellungspraktiken für Arzneimittel erarbeitet.

Nach Diskussionen im WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations wurde der überarbeitete Text 1968 erstmals veröffentlicht.

Nach weiteren Überarbeitungen hat die 28. Weltgesundheitsversammlung mit Resolution WHA 28.65 im Jahr 1975 unter dem Titel "Good Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs" einen Text angenommen, der bis 1992 unverändert bestand. Die 1992 revidierte Fassung trägt den Titel "Good manufacturing practices for pharmaceutical products" und ist in den WHO Technical Report Series Nr. 823 veröffentlicht.

Diese GMP-Standards (WHO-GMP-Richtlinie) stellen die technische Grundlage für das WHO-Zertifikations-Schema über die Qualität von Arzneimitteln im internationalen Handel dar.

4.2 Pharmazeutische Inspections Convention (PIC)

Im Oktober 1970 haben 10 europäische Länder, die nicht der damaligen Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) angehörten, das Übereinkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen betreffend die Herstellung pharmazeutischer Produkte geschlossen. Ausgangspunkt für das Zustandekommen der Convention war der Wunsch der damaligen Vertragspartner, Informationen auszutauschen, um nicht tarifäre Hindernisse im wechselseitigen Arzneimittelhandel abzubauen unter Beibehaltung nationaler Rechts-, Verwaltungs- und Ausführungsvorschriften. Dieses Wunschziel konnte durch die gegenseitige Anerkennung der von den nationalen Gesundheitsbehörden durchgeführten Inspektionen der Arzneimittelherstellung realisiert werden. Die Durchführung der Inspektion erfolgt dabei unter Berücksichtigung der PIC-Richtlinien einschließlich der Basic Standards auf Good Manufacturing Practice. Diese GMP-Standards wurden erstmals 1972 von der PIC veröffentlicht (Dokument PH 1/72).

1983 hat die PIC ihre Basic Standards of GMP weitgehend mit den WHO-GMP-Regeln abgeglichen.

Die Bundesrepublik Deutschland ist dem Übereinkommen im Jahre 1983 beigetreten.

5. Die Europäischen GMP-Regeln

5.1 Richtlinie 89/341/EWG

In der Europäischen Union wurden GMP-Regeln – im Vergleich bspw. zur WHO oder FDA – erst relativ spät vorgeschrieben. So ist im Gemeinschaftsrecht hinsichtlich GMP erst die Richtlinie 89/341/EWG (1989 angenommen) von besonderer Bedeutung. Sie novelliert die Richtlinie 75/319/EWG, in der neben anderem erstmals die Herstellung von Humanarzneimitteln näher geregelt wird. *(Anmerkung: Die Richtlinie 75/319/EWG stellt neben der europäischen Arzneimittelrichtlinie 65/65/EWG und der EG-Arzneimittel-Prüfrichtlinie 75/318/EWG die dritte wichtige EG-Basis-Richtlinie bezüglich der Harmonisierung im Arzneimittelbereich dar. Alle drei sind seit November 2001 zusammen mit weiteren Arzneimittelrichtlinien der EU zu einer Richtlinie 2001/83/EG zusammengefasst worden.)*

Mit der Richtlinie 89/341/EWG wird mindestens eine sachkundige Person akademischen oder gleichwertigen Grades eingeführt, die für die ordnungsgemäße Herstellung und Prüfung jeder Arzneimittel-Charge verantwortlich ist.

Sie fügt ferner im Artikel 19 der Richtlinie 75/319/EWG einen Buchstaben f) ein, der den Zulassungsinhaber verpflichtet, die im Gemeinschaftsrecht festgelegten Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraktiken (GMP) für Arzneimittel einzuhalten. Weiterhin wird durch 89/341/EWG in die Richtlinie 75/319/EWG der Artikel 19 a angefügt. Dieser Artikel führt aus, dass die o.g. Grundsätze und Richtlinien guter Herstellungspraktiken für Arzneimittel durch einen alle Mitgliedsstaaten verpflichtenden Rechtsakt verbindlich festgelegt werden.

5.2 Richtlinie 91/356/EWG

Dem Artikel 19a der Richtlinie 89/341/EWG wurde im Jahre 1991 nachgekommen mit der Annahme der Richtlinie 91/356/EWG. Damit werden die EG-GMP-Regeln gesetzlich verbindlich vorgeschrieben. Zwei Jahre zuvor – 1989 – ist der EG-GMP-Leitfaden erschienen, der als Empfehlung die in der Richtlinie 91/356/EWG größtenteils allgemein gefassten Anforderungen zur ordnungsgemäßen Herstellung von Arzneimitteln konkretisiert und detailliert.

5.3 EG-GMP-Leitfaden inkl. ergänzende Leitlinien

Der EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel besteht aus einem Kern-dokument, das die unabhängig von der Art der hergestellten Produkte bei jeder erlaubnis-pflichtigen Arzneimittel-Herstellung zu beachtenden Anforderungen enthält, und aus einem Anhang mit ergänzenden Leitlinien für die Herstellung steriler Arzneimittel. Er ist als Band IV in der Reihe "Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft" veröffentlicht worden.

Seit 1991 sind von der EG-Kommission weitere Anhänge mit ergänzenden Regelungen zur Herstellung bestimmter Arzneimittelkategorien oder Arzneiformen zu bedeutsamen oder schwierigen Vorgängen und Fragestellungen bei der Arzneimittel-Herstellung angenommen worden. Diese ergänzenden Leitlinien behandeln z.B. die Herstellung von biologischen Humanarzneimitteln, von radioaktiven Arzneimitteln, von pflanzlichen Arzneimitteln, die Herstellung medizinischer Gase, die Probenahme von Ausgangs- und Verpackungsmaterialien, computergestützte Systeme, usw.

6. Übernahme der EG-GMP-Regeln in deutsches Recht

Im Juli 1994 trat eine geänderte Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer in Deutschland in Kraft. Mit dieser geänderten Betriebsverordnung wurde vornehmlich die EG-GMP-Richtlinie 91/356/EWG vom 13. Juni 1991 in nationales Recht transformiert.

Weil die (alte) Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (siehe auch Kapitel 3) bereits weitgehend im Einklang mit den (neuen) gemeinschaftsrechtlichen Regelungen stand, dienen die dennoch erforderlichen Änderungen und Ergänzungen vornehmlich der Präzisierung der schon vorhandenen Vorschriften. Zwei wichtige Präzisierungen sind die Verpflichtung des Arzneimittel-Herstellers, ein funktionierendes pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem zu betreiben (§ 1a PharmBetrV) sowie die Verpflichtung, regelmäßig Selbstinspektionen durchzuführen (§ 15a PharmBetrV).

7. Die Qualitätsmanagement-Normen der ISO-9000-Familie und GMP – Ein Vergleich

Die Normen der ISO-9000-Familie wurden entwickelt, um Unternehmen oder Organisationen jeder Art und Größe beim Verwirklichen von und beim Arbeiten mit wirksamen Qualitätsmanagementsystemen zu helfen.

Die einzelnen Normen sind wie folgt eingeteilt:

- **ISO 9000** beschreibt Grundlagen für Qualitätsmanagementsysteme und legt die Terminologie für Qualitätsmanagementsysteme fest.
- **ISO 9001** legt die Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem für den Fall fest, dass ein Unternehmen/eine Organisation seine/ihre Fähigkeit darlegen muss, Produkte bereitzustellen, die die Anforderungen der Kunden und die behördlichen Anforderungen erfüllen, und anstrebt, die Kundenzufriedenheit zu erhöhen.
- **ISO 9004** stellt einen Leitfaden bereit, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Effizienz des Qualitätsmanagementsystems betrachtet. Das Ziel dieser Norm besteht in der Leistungsverbesserung des Unternehmens sowie der Verbesserung der Zufriedenheit der Kunden und anderer interessierter Parteien.

Zusammen bilden diese Normen einen zusammenhängenden Satz Qualitätsmanagementnormen, um das gegenseitige Verständnis im nationalen und internationalen Handel zu erleichtern. Die Normen sind branchenneutral, d.h. sie gelten für Hersteller von z. B. Schrauben oder Betten genauso wie für Auto- oder Flugzeug-Hersteller. Spezielle Aspekte, die nur bei der Herstellung von z.B. Betten oder von Autos auftreten, müssen diese Hersteller zusätzlich individuell lösen.

Die **GMP-Regeln** der Europäischen Union sowie deren Umsetzung in deutsches Recht (Pharmabetriebsverordnung) stellen schwerpunktmäßig auf die pharmazeutische Qualität eines Produkts ab, indem sie sich hauptsächlich mit dem Herstellungspersonal, den Räumlichkeiten und der Ausrüstung, der Dokumentation, der Produktion, der Qualitätskontrolle, der Auftragsherstellung, den Beanstandungen, dem Produktrückruf sowie den Selbstinspektionen befassen. Damit sind die meisten Qualitätsanforderungen aus der ISO 9001 Norm erfüllt. Nur darüber hinaus gehende Aspekte, wie Fragen beispielsweise zur Qualität im Marketing werden – wenn überhaupt – nicht vollständig von den GMP-Regelungen erfasst. Einige dieser Aspekte sind allenfalls indirekt aus den übrigen Regelwerken des Arzneimittelrechts, z.B. Arzneimittelgesetz, Arzneimittel-Prüfrichtlinien, etc., ableitbar.

Zur Erfüllung der pharmazeutischen Qualität gemäß europäischem und deutschem Recht ist es ausreichend, in der Herstellung und Prüfung der Arzneimittel die Erfüllung der Anforderungen aus der EG-GMP-Richtlinie und dem EG-GMP-Leitfaden sicherzustellen. Zur Integrierung einiger weiterer, sinnvoller Qualitätsmaßnahmen in sein QS-System kann der Arzneimittel-Hersteller zusätzlich einzelne Elemente aus den ISO 9000'er Normen berücksichtigen. Eine Zertifizierung von Arzneimittel-Herstellern nach der ISO 9000er Normenreihe ist nicht notwendig und auch auf freiwilliger Basis in der Regel nicht sinnvoll. Die Arzneimittel-Hersteller werden von den Überwachungsbehörden regelmäßig nach den GMP-Regeln inspiziert.

Anhang

In zahlreichen Fachausschüssen und Arbeitsgruppen des BAH (z.B. pharmazeutisch-technischer, medizinisch-pharmazeutischer oder Rechtsausschuss, AG Dental) erarbeiten berufene Fachleute aus den Mitgliedsfirmen aktuelle fachliche und regulatorische Fragestellungen und Probleme.

Mitglieder des pharmazeutisch-technischen Ausschusses haben Mitte der 90er Jahre die virtuelle Firma „Muster“ kreiert und nach und nach in verschiedenen Arbeitskreisen das Qualitätssicherungssystem dieser Firma entwickelt und zu Papier gebracht. Die im Laufe der Zeit entstandenen Dokumente (in Form einzelner Bücher bzw. Broschüren) sollen als Hilfestellung bzw. Anregung bei der Erstellung von firmeneigenen QS-Handbüchern, Standardverfahrensanweisungen (SOPs), Validierungsmaßnahmen usw. dienen. Sie können auch von Nichtmitgliedern des BAH käuflich erworben werden (*siehe unter Link „Forum“, weiter „Publikationen“, weiter „Broschüren“*).

In der BAH-Schriftenreihe „Qualitätssicherung“ sind bisher folgende 10 Handbücher bzw. Broschüren erschienen (in chronologischer Reihenfolge ihrer ersten Ausgabe):

1. **Das Qualitätsmanagementhandbuch** der fiktiven Firma „Muster“
Erste Auflage 1995
Zweite, überarbeitete und erweiterte Auflage 1997
Dritte, durchgesehene Auflage 1998
Vierte, überarbeitete Auflage 2004
2. **Standardverfahrensanweisungen (SOPs) der fiktiven Firma „Muster“ für die Arzneimittel-Herstellung (GMP-Bereich)**
1. Auflage 1996
2., überarbeitete und ergänzte Auflage 2000
3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2001
4., überarbeitete und erweiterte Auflage 2003
3. **Handbuch Computervalidierung** der fiktiven Firma „Muster“
1. Auflage 1997
2., überarbeitete und erweiterte Auflage 1998
3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2004
4. **Handbuch Qualifizierung und Prozessvalidierung** der fiktiven Firma „Muster“
1. Auflage 1998
2. überarbeitete Auflage 2002
3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2004
5. **Schema für eine retrospektive Qualifizierung** einer Altanlage am Beispiel einer Blisterlinie
1. Auflage 1999
6. **SOP „Erstellung von Prüfplänen für klinische Prüfungen“**
1. Auflage 1998
7. **SOP „Monitoring klinischer Prüfungen“**
1. Auflage 1999
8. **Verträgehandbuch** der fiktiven Fa. „Muster“ (Lohnherstellungsvertrag für Arzneimittel, Medizinprodukte und für Lebensmittel; Lohnprüfungsvertrag für Arzneimittel; Qualitätssicherungsvereinbarung Ausgangsstoffe)
1. Auflage 1999
2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2002
9. **Handbuch Validierung analytischer Verfahren** der Fa. „Muster“
1. Auflage 2001
2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2003

10. SOP „**Ablagesystem für Dokumente aus klinischen Prüfungen** und deren Archivierung“
1. Auflage 2001