

compact GMP

P T S
TRAINING
SERVICE



GMP-Regeln in der Übersicht

GMP overview



GMPodcast

GMP-Wissen für unterwegs



Jetzt anhören





compact **GMP**

GMP-Regeln in der Übersicht
GMP overview

© PTS Training Service
aktualisierte 9. Auflage

Vorwort

Arzneimittel werden entwickelt und hergestellt, um Krankheiten vorzubeugen, zu heilen oder kranken Patienten Linderung zu verschaffen.

Patienten kaufen Arzneimittel im Vertrauen und in der Überzeugung, dass die Hersteller der Arzneimittel ihr Bestes geben, um qualitativ hochwertige Arzneimittel zu entwickeln und in gleichbleibender Qualität herzustellen. Dieses Vertrauen verpflichtet uns, gleichgültig, ob wir selbst Arzneimittel herstellen, sie verpacken, sie prüfen, lagern oder transportieren oder ob wir als Zulieferer von Hilfsstoffen, Wirkstoffen, Packmaterialien, Maschinen oder Geräten dazu beitragen, dass hochwertige Arzneimittel produziert werden.

Auf internationaler Ebene wurden Richtlinien festgelegt, wie und unter welchen Bedingungen Arzneimittel und Wirkstoffe entwickelt, hergestellt, gelagert und transportiert werden müssen, um die Hochwertigkeit der Produkte und damit deren gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten. Diese Richtlinien werden als Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe oder im angelsächsischen Sprachraum als Good Manufacturing Practice (GMP) bezeichnet. Da Wirkstoffe und Arzneimittel zunehmend im Ausland gefertigt werden und auf ihrem Weg zum Patienten meist lange Transportstrecken zurücklegen, gibt es außerdem Richtlinien für Lagerhaltung und Transport von Arzneimitteln, die als GDP-Regeln (Good Distribution Practice) bezeichnet werden. Die strikte Befolgung dieser Regelwerke muss uns in unserer täglichen Arbeit oberstes Gebot sein.

Nicht geschlechtsneutrale Begriffe werden unabhängig vom Geschlecht nur in der männlichen Form verwendet. Hiermit soll aber jedes Geschlecht ausdrücklich mit einbezogen sein.

PTS Map: Eine ganze GMP-Welt in der Pharmafabrik

Die GMP Themen sind anschaulich in einer Learning Map dargestellt. Die PTS Learning Map unterstützt bei ausgewählten Trainings und Seminaren den Lerntransfer. Beispielsweise können die Lernenden beim GMP Basistraining mit dieser Learning Map den praktischen Bezug zu den GMP Themen erkennen.

Die PTS Map ist neuer Bestandteil von compact GMP. Ein passendes Bild aus dieser Map bildet den Anfang der Kapitel.

Im Folgenden wird die maskuline Schreibweise verwendet, sie steht jedoch sowohl für die maskuline als auch für die feminine Form.

Introduction

Drug products are developed and manufactured in order to prevent diseases, to cure them or to provide relief from the symptoms.

Patients taking pharmaceutical products rely on drug manufacturers to do their very best to develop high quality products and to produce them consistently at the same high quality level. Patients' trust is an obligation for all who contribute to the quality of pharmaceuticals, including drug manufacturers, packagers, distributors, testing laboratories and suppliers of excipients, drug substances, packaging materials and equipment.

International guidelines define how drug products and active ingredients have to be developed, manufactured and handled in order to guarantee their non-varying quality and therapeutic efficacy. These guidelines are called „Good Manufacturing Practices (GMP). Since drug substances and drug products are manufactured all over the world and often cover long distances until they reach the patient, additionally the storage and transport of drugs had to be regulated in guidelines called "Good Distribution Practices" (GDP). All of these rules must be strictly followed even in daily routine.

PTS Map: all of the GMP world in one pharmaceutical company

The topics of GMP have been visualized in a Learning Map. This PTS Learning Map will assist with the transfer of learning for selected courses and seminars. In our seminar GMP Basics, for instance, the Learning Map will allow participants to recognize the practical connection to the GMP topics.

The PTS Learning Map is a new feature of compact GMP. The relevant image from the map marks the beginning of each new chapter.

Danksagung

Diese Broschüre wurde nach einem Konzept der Gödecke AG erstellt. Wir danken der Gödecke AG (jetzt Pfizer GmbH, Arzneimittelwerk Gödecke) für die großzügige Überlassung der Copyrights an ihrer Broschüre „GMP und Qualitätssysteme“.

Die Herausgeber waren:
Dr. Jürgen Werani, Gabriele Czeromin, Susanne Haas (jetzt Susanne Schweizer).

PTS Training Service

Reinhard Schnettler, Dr. Christine Oechslein, Dr. Josef Landwehr

In der achten Auflage sind die aktuellen Anforderungen bezüglich Datenintegrität, Schutz vor Fälschungen und Good Distribution Practice eingearbeitet. Den Lesern möge compact GMP eine Hilfe in der täglichen Praxis sein.

Diese neunte Auflage ist geringfügig verbessert. Der Inhalt ist weiterhin auf dem Stand von Wissenschaft und Technik.

Copyright bei:
PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung von PTS unzulässig und strafbar. Das gilt auch für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Verarbeitung und Wiedergabe in elektronischen Systemen.

Acknowledgement

This booklet was compiled based on a concept provided by Gödecke AG. Sincere thanks are given to Gödecke AG (now: Pfizer GmbH, Arzneimittelwerk Gödecke) and to the editors Dr. Jürgen Werani, Gabriele Czeromin and Susanne Schweizer for granting the copyright of the brochure „GMP und Qualitätssysteme“.

The publishers were:

Dr. Jürgen Werani, Gabriele Czeromin, Susanne Haas (now Susanne Schweizer).

PTS Training Service

Reinhard Schnettler, Dr. Christine Oechslein, Dr. Josef Landwehr

The eighth edition incorporates the current requirements for data integrity, protection against counterfeiting and good distribution practice. Compact GMP will be helpful in daily practice.

This ninth edition has had some minor amendments. The content is still up to date with the state of science and technology.

Copyright by:

PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

This work, including all its parts, is protected by copyright. Any utilization outside the limits of the copyright law without the consent of PTS is illegal. This also applies to reproduction, translation, micro-filming and the storage, processing and reproduction in electronic systems.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
Danksagung	6
Womit befassen sich die GMP Regeln?	14
Die GMP-Welt in der Pharmafabrik	16
1 Pharmazeutisches Qualitätssystem [®]	18
1.1 Arzneimittelqualität	18
1.2 Qualitätsmanagement	20
1.3 Qualitätsrisiko-Management	22
1.4 Change Control (Lenkung von Änderungen)	22
1.5 Abweichungen, Fehler und OOS	24
1.6 Fehlerursachenanalyse und Korrekturmaßnahmen (CAPA)	24
1.7 Schutz vor Arzneimittelfälschungen	26
2 Personal	28
2.1 Training (Schulung)	28
2.2 Verantwortung	32
2.3 Compliance	34

Contents

Introduction	5
Acknowledgements	7
What is the intention of GMP Regulations?	15
The GMP World in the Pharmaceutical Factory	16
1 Pharmaceutical Quality System [®]	19
1.1 Quality of Drug Products	19
1.2 Quality Management	21
1.3 Quality Risk Management	23
1.4 Change Control	23
1.5 Deviations, Product Failures and OOS	25
1.6 Failure Investigation and Corrective Actions (CAPA)	25
1.7 Protection from Falsified Medicines	27
2 Personnel	29
2.1 Training	29
2.2 Responsibilities	33
2.3 Compliance	35

3 Räumlichkeiten und Ausrüstung	36
3.1 Gebäude, Räume	36
3.2 Reinigung und Hygiene	38
3.3 Geräte, Maschinen	40
3.4 Wartung und Instandhaltung	40
3.5 Qualifizierung	42
3.6 Kalibrierung	44
3.7 Computergestützte Systeme (IT-Systeme) [®]	44
4 Dokumentation	48
4.1 Protokollierung	48
4.2 Chargendokumentation	50
4.3 SOPs	52
4.4 Datenintegrität	52
5 Produktion	56
5.1 Ausgangsstoffe	56
5.2 Herstellung und In-Prozess-Kontrolle	58
5.3 Validierung	60
5.4 Referenzproben und Rückstellmuster	60

P T S
TRAINING
SERVICE



3 Premises and Equipment	37
3.1 Buildings and Premises	37
3.2 Cleaning and Hygiene	39
3.3 Equipment	41
3.4 Maintenance	41
3.5 Qualification	43
3.6 Calibration	45
3.7 Computer based Systems (IT Systems) ®	45
4 Documentation	49
4.1 Records	49
4.2 Batch Documentation	51
4.3 SOPs	53
4.4 Data Integrity	53
5 Production	57
5.1 Starting Materials	57
5.2 Manufacturing and In-Process-Control	59
5.3 Validation	61
5.4 Reference Samples and Retention samples	61

6 Qualitätskontrolle	62
6.1 Spezifikationen	62
6.2 Stabilität	64
6.3 Freigabe	64
7 Im Auftrag vergebene Tätigkeiten (Outsourced Activities)	68
8 Beanstandungen	72
9 Inspektionen und Audits	74
9.1 Interne Audits (Selbstinspektionen)	74
9.2 Überwachung durch Behörden	76
9.3 Kundenaudits / Inspektion bei Dienstleistern	76
10 Lagerhaltung und Transport	78
10.1 Lagerhaltung	78
10.2 Transport	80
Ihre Verantwortung bezüglich der Einhaltung der GMPs	82
Die 10 + 1 Gebote	84
Autorenteam	86

6 Quality Control	63
6.1 Specifications	63
6.2 Stability	65
6.3 Release of Starting Materials and Market Release of Drug Products	65
7 Outsourced Activities	69
8 Complaints	73
9 Inspections and Audits	75
9.1 Internal Audits (Self-Inspections)	75
9.2 Regulatory Inspections	77
9.3 Customer Audits / Inspection of Contractors	77
10 Storage and Transport	79
10.1 Storage	79
10.2 Transport	81
Your Responsibility concerning GMP Compliance	83
The 10 + 1 Commandments	85
Authors / Contributors	86

Womit befassen sich die GMP-Regeln?

Die GMP-Regeln befassen sich mit allen Aspekten, die die Qualität von Arzneimitteln beeinflussen könnten:

- Qualitätssystem
- Personal und Verantwortung
- Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Vorschriften und Protokolle
- Bezug von Ausgangsstoffen
- Produktion und Verpackung
- Lagerhaltung und Transport
- Vergabe von Aufgaben an Dienstleister
- Audits und Selbstinspektion
- Umgang mit Änderungen, Abweichungen und Fehlern
- Beanstandungen und Rückrufe
- Qualitätskontrolle und Marktfreigabe

Bei allen diesen Vorschriften geht es allein um eins:

die Qualität der Arzneimittel muss einwandfrei sein – ohne Kompromisse!

Selbstverständlich müssen Sie bei Ihrer täglichen Arbeit gleichzeitig noch zusätzliche Vorschriften beachten, wie beispielsweise Arbeitsschutz- und Umweltrichtlinien. Diese werden jedoch in den GMP-Regeln nicht erwähnt, weil es dafür bereits andere Gesetze gibt.

GMP betrifft nicht nur die Mitarbeiter der Qualitätssicherung, sondern jeden einzelnen Mitarbeiter, der an der langen Prozesskette der Arzneimittelherstellung beteiligt ist: vom Wirkstofflieferanten, über Einkauf, Lagerhaltung, Technik, IT, Verarbeitung, Verpackung, Kontrolle bis hin zu Versand und Transport.

Dabei ist „Qualität“ das Ergebnis von Teamarbeit: Jede einzelne Arbeit muss täglich korrekt durchgeführt werden, auch wenn sie auf den ersten Blick „unbedeutend“ erscheint!

Auf den folgenden Seiten sind wichtige GMP-Anforderungen aufgeführt, die Sie kennen sollten, und die bei Ihrer täglichen Arbeit strikt eingehalten werden müssen, um Qualitätsprobleme zu vermeiden.

Bitte fragen Sie Ihren Vorgesetzten, falls weitere Erklärungen erforderlich sind.

What is the intention of GMP regulations?

The GMPs focus on all aspects which might influence the quality of medicinal products:

- quality system
- personnel and responsibility
- facilities and equipment
- protocols and records
- sourcing of raw materials
- production and packaging
- storage and transportation
- outsourcing
- audits and inspections
- handling of changes, deviation and product failures
- complaints and recalls
- quality control and market release

All the GMP regulations and requirements target a single objective:

impeccable quality of drug product – without exceptions or compromises!

As a matter of course you have to adhere to additional rules and requirements when performing your daily work, such as safety precautions or environmental protection measures. Since these issues are already subject of other regulations, the GMP-guidelines do not address them.

GMP does not only concern QA personnel, but each and every person involved in the extended chain of drug origination: beginning with drug supply, purchasing, warehousing, technical support, manufacturing, packaging, control up to dispatch and transport.

And yet, „quality“ is always the result of a team effort: each single task must be completed correctly, even if it seems to be insignificant at first glance!

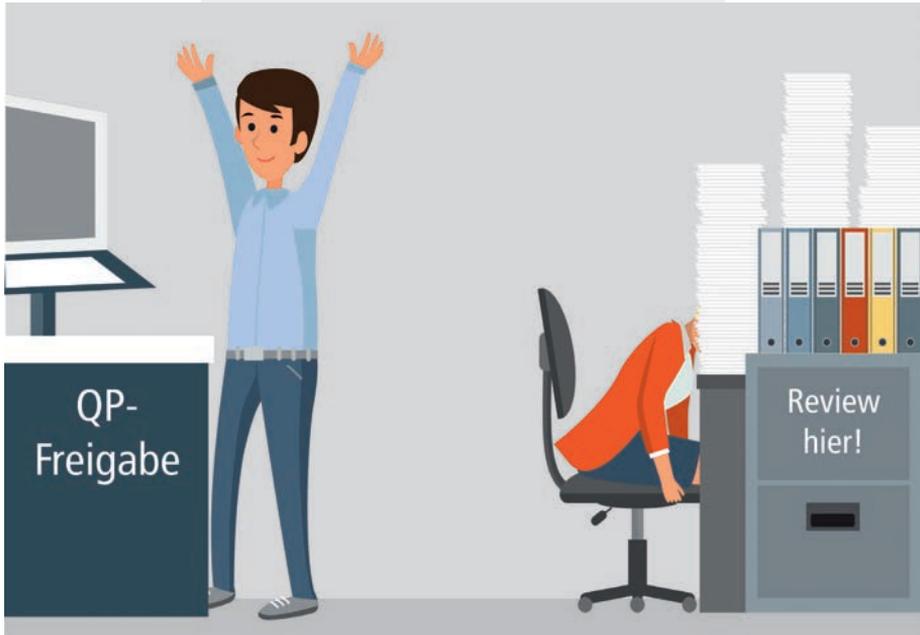
The following pages delineate the most important GMP requirements, which you should know and follow strictly performing your daily work, in order to avoid severe quality problems.

Please ask your superior or GMP trainer if you need more information.





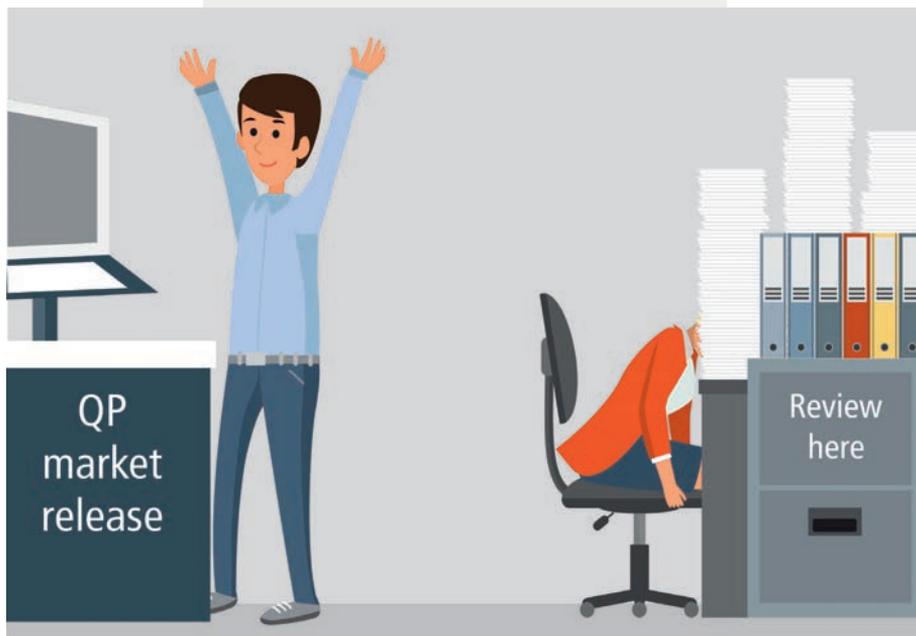
1 Pharmazeutisches Qualitätssystem



1.1 Arzneimittelqualität

- Die Qualität von Arzneimitteln und Wirkstoffen darf kein Zufallsprodukt sein, sondern muss das Ergebnis sorgfältiger Planung, korrekter Durchführung und systematischer Überwachung sein.
- Qualität ist nicht diskutierbar: Welche Qualität eingehalten werden muss, ist genau in den Zulassungsunterlagen beschrieben, die bei den Behörden eingereicht wurden. Bevor eine Arzneimittelcharge für den Verkauf freigegeben wird, überprüft die Sachkundige Person (Qualified Person, QP), ob auch tatsächlich alle diese Qualitätskriterien exakt eingehalten wurden. Die QP ist letztlich für die Qualität der einzelnen Chargen verantwortlich.
- Die Verantwortung für Qualität endet nicht an der Verloaderampe: Auch Lagerhaltung, Transport und Vertrieb müssen so geplant und kontrolliert werden, dass die Arzneimittel nicht verderben können oder verwechselt werden.

1 Pharmaceutical Quality System

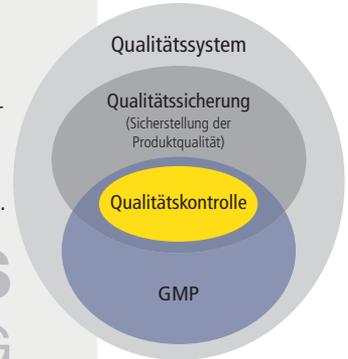


1.1 Quality of Drug Products

- High quality of drug products and drug substances may not result “by chance”, but should be the outcome of careful planning, correct implementation and systematic monitoring.
- Drug quality may never be subject to discussion: the quality standards that have to be met for a specific product are set out in the registration dossier, which is submitted to the regulatory authorities. Each batch of medicinal product is compared to these standards by the Qualified Person (QP) prior to market release of the batch. The QP (Qualified Person) is ultimately responsible for the quality of the individual batches.
- Responsibility for drug quality does not end when the products leave the manufacturer: warehousing, transport and distribution must be carefully planned and monitored in order to prevent drug products from mix-up and degradation.

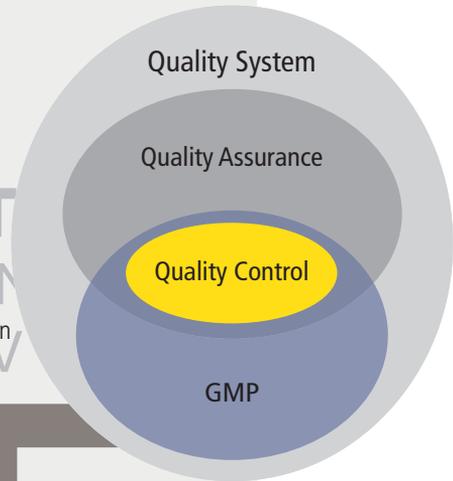
1.2 Qualitätsmanagement

- Zum Begriff Qualitätsmanagement gehört alles, was in irgendeiner Form die Qualität der Arzneimittel beeinflussen kann.
- Wer Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellt, muss schriftlich, z.B. in Form eines Qualitätsmanagementhandbuches oder in internen Richtlinien, festlegen, wie in seinem Betrieb sichergestellt ist, dass nur Arzneimittel mit der erforderlichen Qualität den Patienten erreichen.
- Auch Firmen, die nur einzelne Herstellungs- oder Verpackungsschritte im Auftrag durchführen (Outsourcing), müssen genau beschreiben, wie sie die vom Kunden geforderte Qualität zuverlässig erzielen. Der Kunde trägt die Verantwortung dafür, dass der Auftragnehmer gute Qualität abgeliefert! ®
- Qualitätskontrolle ist ein wichtiger Teil des Qualitätsmanagementsystems, aber nicht der einzige. Andere wichtige Elemente sind z.B. die sorgfältige Dokumentation, die Qualifizierung von Gebäuden, Geräten, Maschinen, Personal und Lieferanten, Auditing oder der korrekte Umgang mit Änderungen und Abweichungen.
- Um Qualität wirklich „managen“, also gezielt planen zu können, ist es sehr wichtig, ständig die aktuellen Daten bei Herstellung, Verpackung, Wartung, Lagerhaltung oder Prüfung aufzuzeichnen (auf Papier oder im Computer). Diese Daten müssen fortlaufend ausgewertet werden (Trending, „Product Quality Review“, PQR), um Schwachstellen zu entdecken, Fehlern vorzubeugen und Prozesse zu verbessern (kontinuierlicher Verbesserungsprozess, KVP).
- Das oberste Management (die Geschäftsleitung) wird über die Ergebnisse dieser periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (PQR) informiert, denn das Management ist verantwortlich für die Bereitstellung von entsprechenden Materialien und Mitteln (Managementverantwortung). Das Ziel ist, mögliche Gefahren für die Qualität unverzüglich zu beseitigen.
- Das oberste Management ist für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte über den gesamten Lebenszyklus verantwortlich: Das QM-System muss regelmäßig durch das Qualitätsmanagement Review (QMR) überprüft werden.



1.2 Quality Management

- The term quality management encompasses everything that can influence the quality of drug products in any way.
- Manufacturers of drug products or drug substances are expected to describe in written procedures e.g. in a quality manual, policies or internal procedures, how they ensure, that in the end only high quality drug products reach the patients.
- This also applies to companies that only perform isolated production or packaging steps as contractors (outsourcing). They have to specify in detail how they will achieve the quality standards that they agreed on with their customers. The customer remains responsible for the contractor performing his tasks according to GMP!
- Quality control is a key element of the quality management system, but not the only one. Other essential elements are e.g. thorough documentation, qualification of premises, equipment, personnel and suppliers as well as auditing and proper handling of changes and deviations.
- In order to effectively manage drug quality, it is essential to document all data generated during production, packaging, maintenance, warehousing and quality testing either paper-based or using IT-systems. Frequent trending and reviews of these data, including product quality reviews (PQR), help to detect weaknesses as well as to prevent mistakes and to improve processes.
- Upper management must be informed on the results of the periodic product quality reviews (PQR), as management is responsible for providing the required resources in order to eliminate possible quality risks without delay (management responsibility).
- Top level management is responsible for the quality, safety and effectiveness of products over the entire life cycle: The QM system must be regularly reviewed by the Quality Management Review (QMR).



1.3 Qualitätsrisiko-Management (QRM)

- Nicht alle Medikamente sind vergleichbar: manche Arzneiformen sind schwierig herzustellen oder bergen besondere Risiken für den Patienten, z.B. sterile Arzneiformen (Augentropfen, Injektionen, Infusionen). Deshalb muss jede Firma ihre Verfahrensabläufe genau auf die jeweiligen Medikamente abstimmen und schriftlich begründen, wie sie sämtliche Qualitätsrisiken beherrscht (Qualitätsrisikomanagement).
- Um hohe Qualität von Arzneimitteln zu gewährleisten, reicht es nicht aus, sich auf die Produktion von Handelsware zu konzentrieren: Schon bei der Entwicklung von Wirkstoffen und Arzneimitteln werden die Weichen gestellt, ob später eine reibungslose Produktion möglich ist. Deshalb müssen bereits in der Entwicklung bestimmte GMP-Prinzipien eingehalten werden.
- Ein risikobasierter Ansatz ist in vielen Prozessen (z.B. Lieferantenqualifizierung, Change Control, Abweichungen) gefordert.

1.4 Change Control (Lenkung von Änderungen)

- Compliance (Übereinstimmung mit Vorschriften) heißt, dass sich jeder exakt an die gültigen Arbeitsanweisungen hält: vereinfachte Arbeitsabläufe, Verbesserungen oder andere Änderungen sind nur nach vorheriger Genehmigung erlaubt!
- Bevor eine Änderung an Methoden, Verfahren, Vorschriften, Einsatzstoffen, Räumen oder Anlagen durchgeführt wird, muss ein Team aus Fachleuten genau untersuchen, welche Folgen und Risiken diese Änderung für die Arzneimittelqualität haben könnte.
- Auch ungeplante Änderungen, z.B. im Rahmen einer Reparatur oder größeren Instandhaltungsmaßnahmen müssen nachträglich in gleicher Weise überprüft werden.
- Diese Untersuchung erfolgt bereichsübergreifend und betrachtet neben der Produktion auch Ingenieurwesen, Validierung, Qualitätskontrolle, IT, Qualitätssicherung und Zulassung.
- Bei der Überprüfung wird festgestellt, ob eine Requalifizierung, Revalidierung oder eine Änderungsanzeige bei den Zulassungsbehörden erforderlich ist.
- Vor der Umsetzung muss die Änderung genehmigt und die festgelegten Maßnahmen (beispielsweise Requalifizierung) ergriffen werden.
- Antrag, Prüfung, Genehmigung, Folgemaßnahmen und Umsetzung der Änderung müssen protokolliert werden und alle Informationen müssen leicht auffindbar sein.

1.3 Quality Risk Management (QRM)

- Pharmaceutical products are diverse: some drugs result from difficult manufacturing processes, others present special risks for patients, e.g. sterile drugs, such as eye drops, injections or infusions. Therefore, each manufacturer is required to attune his procedures to the specific drugs prepared. Additionally, the company is required to evaluate the individual quality risks and to justify the measures taken (quality risk management).
- The focus on marketed products is not enough to guarantee a high quality of drugs: it is a matter of development to provide the scientific basis for reproducible production processes. Therefore, basic GMP principles must be adhered to, starting with the development phase of drugs. Increasing GMP standards accompany the drug product from this very beginning throughout its whole lifetime, i.e. until it is withdrawn from the market („life cycle concept“).
- A risk-based approach is required in many processes (e.g. supplier qualification, change control, deviations).

1.4 Change Control

- „GMP Compliance“ means: all staff fully complies with every current working instruction applicable. It is not permitted to use shortcuts or to implement improvements or changes without prior approval!
- Before changes in methods, processes, instructions, raw materials, premises or equipment may be implemented, an expert team must investigate the possible effects on drug quality.
- Unplanned changes, resulting e.g. from repair or major maintenance activities, must be similarly evaluated.
- These events should be evaluated in multi-disciplinary teams, including production, engineering, validation, quality control, quality assurance and regulatory affairs.
- The change control process includes an evaluation to ascertain whether requalification, revalidation or submission of post-marketing variations/changes to the regulatory authorities are necessary.
- Prior to implementation of the change, the specified measures, e.g. requalification, must be completed.
- The request, evaluation, approval, follow-up measures and the implementation of the change must be documented and archived in such a way to ensure that all information is easily retrievable.

1.5 Abweichungen, Fehler und OOS

- Trotz sorgfältiger Planung und gewissenhafter Arbeit kann es in jedem Betrieb zu Abweichungen und Fehlern kommen. Entscheidend ist, in dieser Situation richtig zu handeln: Eine dokumentierte und untersuchte Abweichung ist kein „Verstoß“!
- Werden Abweichungen nicht entdeckt oder nicht gemeldet, kann das zu Qualitätsfehlern führen – und diese wiederum könnten Patienten in Gefahr bringen, oder aber Kosten für Lieferausfall und Vernichtung verursachen.
- Wer eine Abweichung bemerkt, muss sie dokumentieren und melden, unabhängig davon, ob er sie verursacht hat oder nicht.
- Jede noch so kleine Abweichung ist zu melden und zu dokumentieren – niemand darf selbst entscheiden, ob etwas „wohl nicht so schlimm“ ist. ®
- Alle Abweichungen, Mängel oder Fehler, welche in Produktion oder Qualitätskontrolle/-sicherung festgestellt werden, müssen dokumentiert und umgehend dem Vorgesetzten berichtet werden. Lager, Technik etc.
- In einer SOP ist festgelegt, wer anschließend die Abweichung bewertet und Entscheidungen treffen darf.
- Ganz besondere Regeln gelten, wenn ein analytisches Testergebnis außerhalb des vorgegebenen Bereiches (Spezifikation) liegt: dafür gibt es eine spezielle OOS-SOP (OOS = Out of Specification). Auf keinen Fall darf man die Analysen so oft wiederholen, bis man zufällig Ergebnisse erhält, die mit den Spezifikationen übereinstimmen. Auch Out of Trend Ergebnisse (OOT) sind zu untersuchen.

1.6 Fehlerursachenanalyse, Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA)

- Alle Abweichungen oder Fehler müssen gründlich untersucht werden. Ziel ist es, die Ursache zu identifizieren und Vorkehrungen zu treffen, um eine Wiederholung zu vermeiden. Es geht nicht um Schuldzuweisungen. Nur wenn man die Ursache kennt (Fehlerursachenanalyse), kann man sinnvolle Maßnahmen treffen, damit dieser oder ein ähnlicher Fehler nicht wieder passiert (Korrektur-/Vorbeugemaßnahmen) Corrective and Preventive Actions, CAPA).
- Wenn erforderlich, werden die Untersuchungen bereichsübergreifend (z.B.: Produktion, Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, Technik, Ingenieurwesen, IT) durchgeführt. Falls die Ursache nicht eindeutig identifiziert werden kann, muss das so dokumentiert werden.

1.5 Deviations, product failures and OOS

- In spite of thorough planning and precise performance of tasks, deviations or failures may occur in any company. What counts in this situation is the correct handling of the matter: deviations which are well-documented and investigated are not GMP violations!
- If deviations are neither detected nor reported, this may lead to quality defects which may harm patients, or cause financial loss due to stock-out situations or waste disposal.
- Whoever detects a deviation is responsible for reporting and documenting it, regardless of whether he caused it or not.
- Each minimal deviation must be reported and documented – no staff member is allowed to decide for himself whether a deviation is relevant or not.
- All deviations, faults or failures, which are observed during production or quality control, must be documented and reported to the supervisor without delay. Storage, technology, etc.
- An SOP defines who is responsible for the evaluation of deviations and for the decision-making regarding further measures.
- Special rules apply, in case analytical test results do not match specifications (OOS, Out of Specification): procedures and responsibilities are defined in a special OOS-SOP. By no means may the analytical tests be repeated until they finally meet the specifications by chance.

1.6 Failure Investigation/Corrective and preventive actions (CAPA)

- All deviations must be thoroughly investigated. The aim is to identify the root cause and to define appropriate measures to prevent recurrence. Assignment of blame is not constructive.
- Only when the root cause of a problem is known (root cause analysis), is it possible to define effective measures which prevent the same or similar problems from reoccurring (corrective and preventive actions, CAPA).
- If necessary, the investigations are performed inter-divisional, including production, quality control, quality assurance, engineering, etc. If the reason may not be clearly identified, this must also be recorded.

- Die Untersuchungen, sowie evtl. festgelegte Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen, werden von den verantwortlichen Personen (z.B. sachkundige Person, Leitung Herstellung, Leitung Qualitätskontrolle) überprüft.
- Alle Untersuchungen müssen innerhalb einer festgelegten Frist (z.B. zwanzig Arbeitstage) abgeschlossen und berichtet werden (Abweichungsbericht bzw. Fehlerursachenanalyse, Failure Investigation Report FIR).
- Falls die Untersuchung nicht innerhalb dieser Frist abgeschlossen werden kann, muss ein Zwischenbericht erstellt werden.
- Abweichungen/Fehlchargen müssen im Hinblick auf Tendenzen untersucht werden und im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review, PQR) bewertet werden.

1.7 Schutz vor Arzneimittelfälschungen

- Der internationale Handel mit Wirkstoffen und Arzneimitteln erleichtert es Kriminellen, hochwertige Arzneimittel durch wirkungslose oder schädliche Fälschungen zu ersetzen oder zu vermischen. Das kann Patienten in Lebensgefahr bringen.
- Jede Pharmafirma ist gesetzlich verpflichtet, alles zu tun, damit die eigenen Produkte möglichst schwer nachzuahmen sind.
- Da schon Wirkstoffe und Hilfsstoffe gefälscht sein können, dürfen sie nur aus zuverlässigen Quellen bezogen werden, die genau überprüft wurden.
- Lagerung und Transport von Wirkstoffen und Arzneimitteln müssen gut überwacht und sicher erfolgen, damit sie vor unbefugtem Zugriff, Diebstahl oder Austausch geschützt sind.
- Siegelmarken, Verklebungen oder Umhüllungen machen sichtbar, ob eine Arzneimittelpackung seit der Herstellung geöffnet und evtl. der Inhalt verändert oder ausgetauscht wurde. Auf bestimmten Produkten müssen 2-D-Matrix-Codes mit festgelegten Informationen aufgebracht sein, um eine eindeutige Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten (Serialisierung).

- All investigations, including defined corrective actions, must be verified by the respective responsible person, e.g. Qualified Person, head of production, head of quality control.
- All investigations must be completed and reported within a certain time period, e.g. 20 working days (deviation report or Failure Investigation Report FIR).
- If the investigation cannot be finalized within the defined time period, an intermediate report must be compiled.
- All deviations and non-conforming products must be continuously analysed and evaluated for trends during the Product Quality Review (PQR).

1.7 Protection from Counterfeit Medicines

- Global trade with drug substances and drug products facilitates criminal activities: original drugs are replaced by, or mixed with, ineffective or harmful counterfeits, both of which threatens patients' lives.
- Pharmaceutical companies are therefore legally obligated to implement effective means to prevent their products from being counterfeited.
- Drug substances and excipients may only be sourced from reliable manufacturers who are thoroughly inspected and continuously controlled.
- Storage and transport of drugs must be well controlled to prevent from unauthorized access, theft or replacement.
- Security seals or other anti-tampering devices provide visual evidence of possible tampering or exchange of the contents to the pharmacist or the user. Certain products must have 2D matrix codes with specified information applied to ensure clear traceability (serialization).

2 Personal



2.1 Training (Schulung)

- Es ist wichtig, dass alle Personen – einschließlich Mitarbeiter von Fremdfirmen - die aktuellen SOPs, Anweisungen und Vorschriften kennen, die sie für ihre Arbeit benötigen.
- Jeder Einzelne muss verstehen, wofür er verantwortlich ist und welche Auswirkungen die eigene Arbeit auf die Qualität von Arzneimitteln haben kann.
- Damit jeder fortlaufend die für ihn notwendigen Schulungen erhält, gibt es einen Schulungsplan.
- Der Schulungsplan legt fest, wie jeder Mitarbeiter in GMP und in den Betriebsabläufen geschult wird, die er/sie zu verrichten hat. Auch das Training für neues Personal ist im Schulungsplan geregelt.

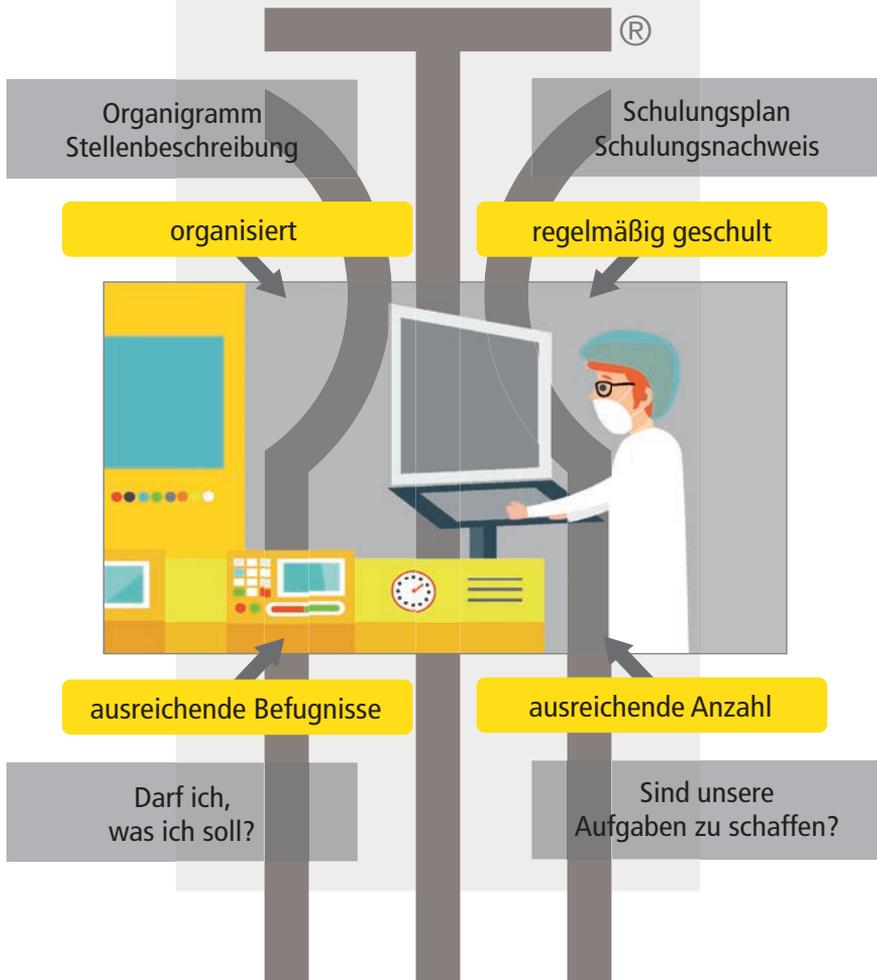
2 Personnel



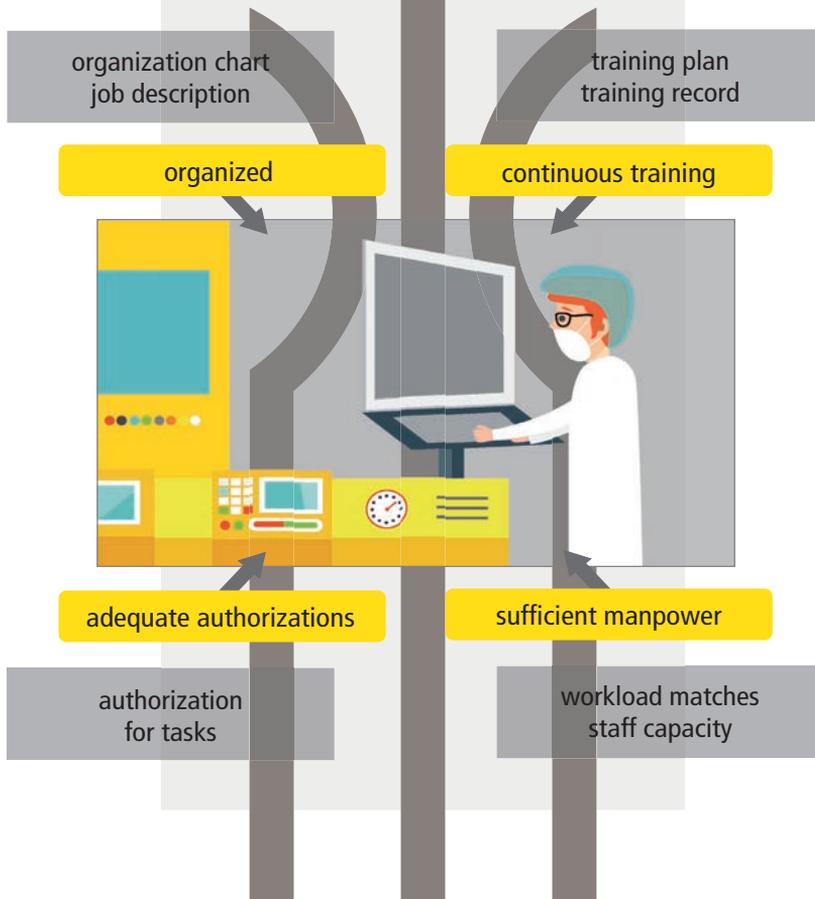
2.1 Training

- It is important, that all personnel - including staff of external services - is familiar with the current SOPs, procedures and instructions they need for their daily work.
- Each employee must understand his responsibilities, as well as the consequences of his tasks in relation to drug quality.
- Training plans must be in place to ensure that everybody is provided with GMP training on a regular basis.
- The training plan defines how all employees are trained in GMP, as well as the technical skills appropriate to the duties assigned to them. It also sets out the basic GMP training schedule for newly recruited personnel.

- Alle Mitarbeiter müssen regelmäßig (gemäß Schulungsplan) GMP-Schulungen z.B. über SOPs, Hygiene und Dokumentation erhalten. Es ist wichtig, diese Kenntnisse fortlaufend aufzufrischen, zu vertiefen und auf aktuelle Änderungen, z.B. in SOPs hinzuweisen.
- Es ist wichtig, dass Sie an den Schulungen teilnehmen und das Gehörte in die Praxis umsetzen. Wenn Sie Fragen zur Umsetzung bei der täglichen Arbeit haben, bitten Sie den Trainer oder ihren Vorgesetzten um Erklärung.
- Der Inhalt und die Teilnehmer jeder Schulung müssen dokumentiert werden.
- Die verantwortlichen Personen sind verpflichtet zu überprüfen, ob die Schulungsinhalte verstanden wurden. Das kann gleich nach einer Schulung oder später direkt am Arbeitsplatz erfolgen (Erfolgskontrolle).



- Continuing training should be provided to all employees according to the training plan, including topics such as SOPs, hygiene and documentation. It is essential to refresh this knowledge on a regular basis, as well as to introduce actual changes, e.g. in the SOPs.
- For you, it is important to attend all training sessions and to put what you learned into practice. Should you have any questions concerning implementation at your specific place of work, please ask your trainer or supervisor.
- The subjects as well as the names of all participants of each training session must be documented.
- The heads of production or quality control are responsible for evaluating whether all participants have understood the training contents. Therefore, lessons are followed by an evaluation (e.g. test) or assessment of the practical effectiveness.



2.2 Verantwortung

- Jeder Einzelne ist persönlich dafür verantwortlich, dass er die GMP-Regeln kennt und einhält (GMP-Compliance).
- Jeder Einzelne ist persönlich dafür verantwortlich, dass er sich im GMP-Bereich hygienisch verhält. Dazu gehört das Duschen, Händewaschen und Händedesinfizieren vor Arbeitsantritt, korrektes Tragen der GMP-Kleidung, kein Schmuck, Essen, Kauen und Rauchen im GMP-Bereich, kein Kontakt mit offenen Produkten und das Melden von Infektionskrankheiten.
- Jeder Einzelne ist dafür verantwortlich, dass er die ihm übertragene Aufgabe genau gemäß genehmigter Vorschrift (Anweisung, SOP) ausführt und leserlich sowie wahrheitsgemäß protokolliert. Das gilt auch für Arbeiten im GMP-Bereich wie: Reinigungsarbeiten, Wartungsarbeiten, Kalibrierarbeiten, Kontrollschritte, Überwachungen, Tätigkeiten in Lager und Logistik.
- Jeder - unabhängig vom Verursacher - ist dafür verantwortlich, dass er Abweichungen, Mängel, Maschinenfehlfunktionen, Fehler oder unerklärliche Beobachtungen dokumentiert und dem Vorgesetzten meldet.
- Niemand darf Änderungen an Vorschriften, Protokollen, Anlagen, Software, oder Prozessen durchführen, bevor sie ausdrücklich genehmigt sind (Change Control Verfahren).
- Bestimmte Funktionen (z.B. Sachkundige Person, Leitung der Herstellung, Leitung der Qualitätskontrolle) tragen besondere Verantwortung. Sie müssen sich daher vergewissern, dass ihre Anweisungen verstanden und befolgt werden und treffen Entscheidungen bei Abweichungen.



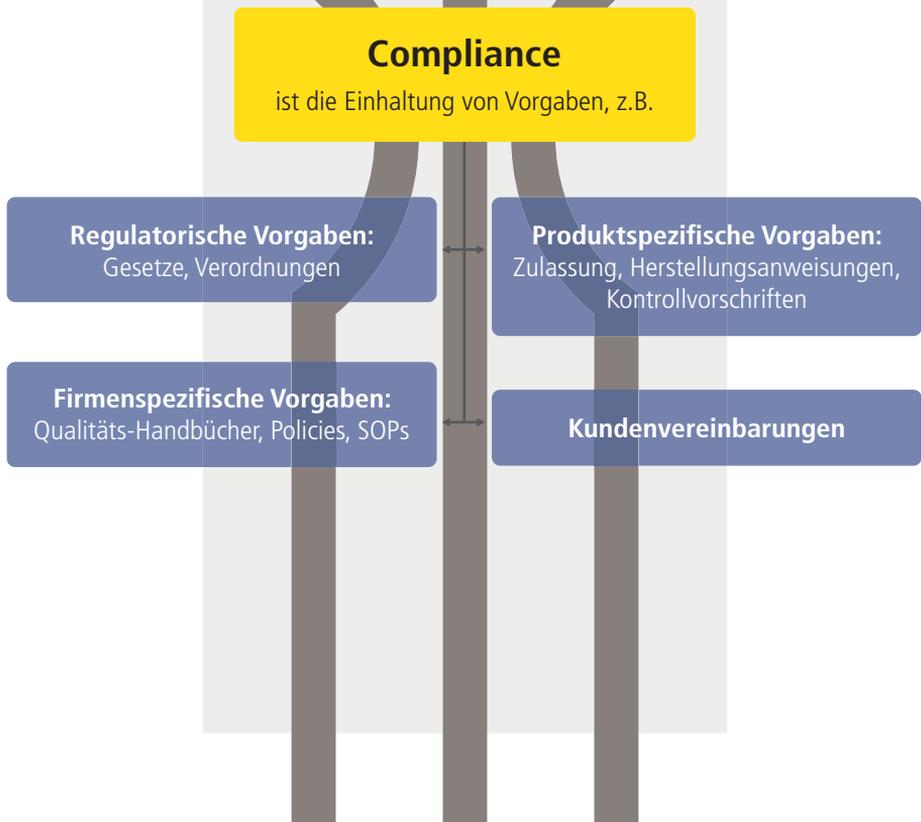
2.2 Responsibilities

- Each individual is personally responsible for knowing the GMP requirements applicable to his job and for putting them into practice (GMP compliance).
- Each individual is personally responsible for hygienic behavior within clean rooms. This includes showering, removal of jewelry, cleaning and disinfection of hands prior to work, compliance with the gowning procedures, no eating, chewing or smoking in production areas, no direct contact with pharmaceutical products. Any infectious disease must be reported.
- Each individual is personally responsible for precise work according to the approved instructions (procedures, SOPs) and for keeping truthful and legible records. This applies to all tasks within the GMP area, including cleaning, maintenance, calibration, control and monitoring steps as well as warehousing.
- Everybody is responsible for recording and reporting any deviations, faults, malfunction of machines and inexplicable observations, regardless of whether he is the originator or not.
- Nobody is empowered to implement changes of instructions, protocols, equipment, software or processes without prior approval by the change control team.
- Key personnel, including the Qualified Person, the head of production and the head of quality control have specific duties. They are in charge of ensuring that everybody understands and follows the instructions. They make decisions in case of deviations.



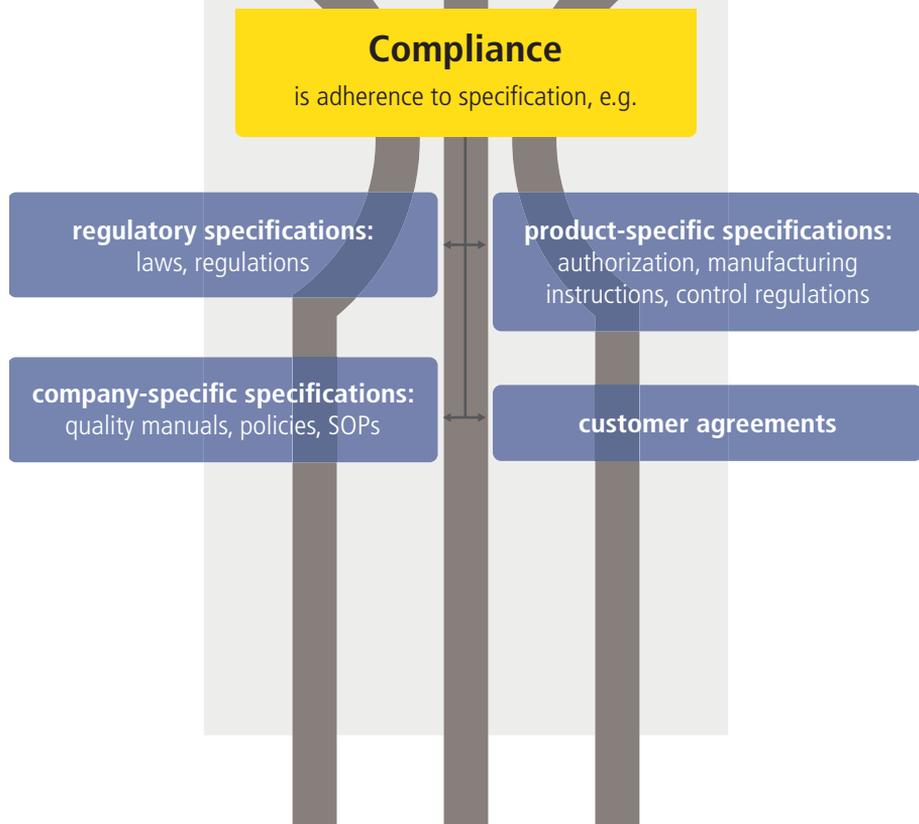
2.3 Compliance

- Compliance bedeutet: Einhalten von Vorschriften.
- Jedes Unternehmen, das mit Arzneimitteln zu tun hat, muss die dafür aktuell gültigen gesetzlichen Vorgaben ständig genau einhalten.
- Jeder Mitarbeiter muss die für seinen Arbeitsplatz gültigen Arbeitsanweisungen, SOPs und Vorschriften täglich genau einhalten – auch wenn gerade kein Vorgesetzter anwesend ist oder die Zeit drängt.
- Nur wenn jeder einzelne Mitarbeiter seine Vorschriften ständig einhält, ist die gesamte Firma „compliant“!
- Behörden und Kunden prüfen bei Inspektionen und Audits, ob Pharmafirmen und ihre Mitarbeiter sämtliche Vorschriften einhalten.



2.3 Compliance

- Compliance means adhering to specifications.
- Any company involved in drug manufacturing or supply is legally obligated to comply with the current GMPs and GDPs.
- Any member of staff is liable to fully comply with all working instructions, procedures and internal guidelines applicable to his workplace – even when supervisors are absent or time is short.
- A company is compliant only when every single staff member adheres to the rules!
- Authorities and customers inspect pharmaceutical companies periodically in order to check the compliance of the companies as well as of the individual employees.



3 Räumlichkeiten und Ausrüstung



3.1 Gebäude, Räume

- Für die Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen dürfen nur qualifizierte Räume mit qualifizierten Versorgungsanlagen, z.B. Klima-, Lüftungsanlagen, Wasserleitungen, verwendet werden.
- Für Gebäude und Räume muss ein regelmäßiges Wartungsprogramm vorliegen. Durchgeführte Wartungsarbeiten müssen protokolliert werden.
- Die Umgebungsbedingungen (z.B. Temperatur, Luftfeuchte, Partikelzahl) müssen überwacht und kontrolliert werden, und die Aufzeichnungen müssen leicht abrufbar sein.
- Änderungen an Gebäuden oder Räumen, die Einfluss auf Prozessabläufe oder Prozessbedingungen haben könnten, müssen einem Change Control Verfahren (Lenkung von Änderungen) unterzogen werden.

3 Premises and equipment



3.1 Buildings and premises

- Any production of drug products and drug substances must be performed in qualified premises, including qualified installations, such as air conditioning, ventilation and water supply.
- Regular maintenance programs must be in place for buildings and premises. All maintenance work must be recorded.
- The ambient conditions (temperature, humidity, particle count) must be monitored according to the cleanliness zone requirements and the records must be easily retrievable.
- Changes in buildings and premises which might influence the process flows or product quality must be evaluated according to the change control procedure.

- Um die Verunreinigung eines Produktes mit einem anderen Wirkstoff (Kreuzkontamination, Cross Contamination) zu vermeiden, darf nur ein Produkt pro Raum bearbeitet werden. Danach muss der Raum vollständig vom Produkt, aber auch von Mustern und Abfällen befreit und gereinigt werden, bevor ein anderes Arzneimittel hergestellt oder verpackt wird.
- Alle Betriebsräume müssen gemäß ihrem Betriebszustand gekennzeichnet sein, z.B. gereinigt, in Wartung, in Betrieb: „Produkt ABC“.
- Um Verwechslungen oder Untermischungen zu vermeiden, dürfen in Herstellungs- oder Verpackungsbereichen nur solche Materialien bereitstehen, die für den jeweiligen Verarbeitungsschritt benötigt werden.

3.2 Reinigung und Hygiene

- Verunreinigungen in Arzneimitteln können dem Patienten entweder direkt schaden, wie z.B. Reste vom Vorprodukt (Kreuzkontamination), Splitter oder Krankheitserreger, oder das Produkt verderben, sodass es nicht mehr wirkt, wie z.B. Mikroorganismen, Staub, Reste von Wasser oder Reinigungsmitteln. Deswegen ist es sehr wichtig, dass Reinigungs- und Hygienevorschriften von allen Personen strikt befolgt werden, die in GMP- Bereiche eintreten.
- Alle Bereiche in Produktion, Qualitätskontrolle und Lager müssen in einem guten Zustand, aufgeräumt, ordentlich, sauber und ungezieferfrei sein.
- Alle Personen im GMP-Bereich müssen die Bekleidungsvorschriften befolgen. Besonders wichtig ist, dass die Bekleidung immer korrekt und vollständig geschlossen getragen wird. Auch wenn eine Hygienezone nur kurzfristig betreten oder verlassen wird, muss die vorgeschriebene Kleidung an- bzw. abgelegt werden.
- Auch Mitarbeiter von Fremdfirmen und Besucher müssen sich an die Bekleidungsvorschriften halten. Daher müssen sie genau eingewiesen und überwacht werden.
- Die Händereinigung und –desinfektion ist eine sehr effiziente Maßnahme, um die Verbreitung von Mikroorganismen zu reduzieren. Deswegen muss nach Verlassen der Sanitärbereiche und bei jedem Eintritt in GMP-Bereiche auf sorgfältige Händehygiene geachtet werden.
- In reinen Bereichen und besonders in der Nähe von offenen Produkten oder produktberührenden Anlagenteilen ist hygienisches Verhalten Pflicht. Dazu gehört: nichts essen, trinken oder kauen. Kratzen, Husten und Niesen vermeiden. Sich nicht über offene Gebinde oder Anlagenteile beugen. An offenen Anlagenteilen stets einen frischen Mundschutz und frische Handschuhe tragen.

- To avoid contaminations or cross-contaminations of drug substances or drug products, only one product may be handled per room. Before any other drug is handled in the same room, the area must be completely cleared from remaining products, left-overs, samples and waste material and must be thoroughly cleaned according to cleaning instructions.
- All facilities must be identified to indicate their actual use, e.g. "clean", "in process: product abc", "in maintenance", etc.
- In order to avoid mix-ups and confusions, only those materials which are needed for the specific process step should be present in manufacturing or packaging areas.

3.2 Cleaning and hygiene

- Contamination of drugs may either directly harm patients, e.g. left-overs of previous products (cross-contamination), splinters of broken glass, or germs, or they may spoil the product, e.g. microorganisms, dust, or remaining water or detergents. Therefore, it is important that everybody entering clean areas strictly follows the cleaning and hygiene instructions.
- All production, quality control and warehousing areas must be in an orderly condition, clean and free of vermin.
- All persons entering clean areas must follow the gowning procedures. It is most important that garments are always worn correctly and properly closed. Even if a clean zone is only entered or left for a short time, change of hygiene clothing is mandatory.
- Cleanroom clothing requirements do also apply to all service staff and guests. They have to be thoroughly instructed and supervised.
- Cleaning and disinfection of hands is an effective measure to reduce microbial contaminations. Therefore, hygienic behavior is essential when leaving toilets and before entering GMP-areas.
- Hygienic habits are essential when entering clean areas and especially when working close to open products or product contact surfaces. This includes: no eating, drinking or chewing. Scratching, coughing and sneezing should be avoided. Do not bend over open containers or open parts of equipment, and always wear a new face mask and fresh gloves.

- Reinigungsvorschriften für Räume, Anlagen und Ausrüstung legen genau fest, wie häufig und mit welchen Materialien / Reinigungsmitteln gereinigt werden muss. Es ist sehr wichtig, dass diese Vorschriften präzise befolgt werden, z.B. dass Reinigungsmittel immer exakt nach Vorschrift verdünnt werden, und dass genau so lange gereinigt wird, wie vorgeschrieben.
- Reinigungsutensilien (wie Putzlappen) dürfen nicht feucht aufbewahrt werden. Einmalartikel sind sofort zu entsorgen. Mehrfachartikel müssen desinfiziert bzw. sterilisiert und trocken aufbewahrt werden. Verdünnte Reinigungs- und Desinfektionsmittellösungen dürfen nur so lange aufbewahrt werden, wie auf dem Etikett steht.

3.3 Geräte, Maschinen

- In Produktion und Qualitätskontrolle dürfen nur qualifizierte Anlagen und Geräte eingesetzt werden.
- Alle Anlagen, Anlagenteile und Messstellen müssen eindeutig identifizierbar sein (Geräte-ID).
- Alle qualifizierten Anlagen und Geräte müssen gemäß Wartungsplan instandgehalten werden. Alle ausgeführten Wartungs- und Reparaturarbeiten müssen protokolliert werden.
- Gerätelogbücher müssen unverzüglich und detailliert entsprechend den durchgeführten Tätigkeiten ausgefüllt werden.
- Die Reinigung der Anlagen erfolgt gemäß detaillierter Vorschrift (Reinigungs-SOP). Nach der Reinigung von Behältern, Geräten und Anlagenteilen müssen diese sorgfältig getrocknet und so aufbewahrt werden, dass sie bis zur erneuten Verwendung vor Verschmutzung geschützt sind.
- Bevor Änderungen an Anlagen und Geräten ausgeführt werden, muss der Einfluss der Änderung gemäß Change Control Verfahren bewertet werden.

3.4 Wartung und Instandhaltung

- Nur regelmäßig gewartete bzw. instandgesetzte Anlagen erfüllen den vorgesehenen Zweck, d.h. sind in qualifiziertem Zustand.
- Die Wartung muss zum festgelegten Zeitpunkt erfolgen.

- Cleaning instructions define in detail how premises and equipment are to be cleaned, including cleaning frequency. It is important to strictly follow these instructions, including correct dilution of cleaning agents and compliance with cleaning times and durations.
- Cleaning implements such as cloths may not be stored wet or damp. Disposable articles must be discarded in a timely manner. Articles for multiple use must be disinfected or sterilized according to instructions and stored dry. Dilutions of cleaning and disinfection agents may not be used after the expiry date noted on the label.

3.3 Equipment

- Only qualified pieces of equipment may be used for GMP-production and quality control.
- All equipment, parts of equipment and measuring devices must be identified. (device ID)
- All equipment must be maintained according to a maintenance plan. All maintenance and repair work performed must be recorded.
- All tasks performed must be recorded in logbooks in a timely manner and in detail.
- Cleaning of equipment must strictly follow detailed instructions (cleaning-SOP). After cleaning, containers, equipment and parts must be thoroughly dried and stored in a way to prevent contamination.
- Changes in equipment must be evaluated according to the change control procedure prior to implementation.

3.4 Maintenance

- Only equipment which is regularly maintained remains in a qualified state and is ready to fulfil its purpose.
- Maintenance must be performed at defined dates.

- Der Wartungsauftrag muss alle für die Wartung vorgesehenen Tätigkeiten beschreiben.
- Alle bei der Wartung oder Reparatur durchgeführten Arbeiten müssen sorgfältig und detailliert dokumentiert werden. Die Protokolle müssen so archiviert werden, dass sie leicht auffindbar sind.
- Instandhaltungsdaten sollen auf Tendenzen analysiert werden, um entsprechende Korrekturmaßnahmen einzuleiten.
- Ungewöhnliche Beobachtungen jeglicher Art müssen an Produktion sowie Qualitätssicherung berichtet werden.
- Die Instandhaltung und Kontrolle von speziellen Werkzeugen und Formateilen (Beispiel: Tablettierwerkzeuge) muss gemäß SOP erfolgen.
- Nach Wartungs- oder Reparaturarbeiten müssen produktberührende Teile ggf. gereinigt werden. Nach Reparaturarbeiten muss ggf. neu kalibriert oder Ersatzteile qualifiziert werden.

3.5 Qualifizierung

- Qualifizieren heißt: nachweisen, dass jemand oder etwas für eine bestimmte Aufgabe geeignet ist. Qualifiziert werden muss „alles, was man anfassen kann.“
- Alle Gebäude, Räume, Geräte und Maschinen im GMP-Bereich müssen qualifiziert sein, um zu zeigen, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet sind.
- Die Zielsetzung und der Umfang der Qualifizierung ist im Qualifizierungsmasterplan und in den Qualifizierungsplänen für die einzelnen Stufen (Designqualifizierung, Installationsqualifizierung, Funktions- („Operational“) Qualifizierung und Performance-Qualifizierung: Eignungs- und Leistungsprüfung) klar definiert.
- Jeder Qualifizierungsplan muss vor seiner Umsetzung genehmigt werden. Wenn während der Qualifizierung Änderungen oder Erweiterungen am Qualifizierungsplan notwendig sind, müssen sie ebenfalls genehmigt werden.
- Nach Durchführung der im Plan festgelegten Prüfungen wird ein Qualifizierungsbericht erstellt.
- Im zusammenfassenden Qualifizierungsbericht muss eine Schlussfolgerung abgegeben und von den verantwortlichen Personen genehmigt werden.

- Maintenance instructions must define all tasks to be performed.
- All work performed must be recorded in detail. Records should readily available during the retention period.
- Maintenance data must be evaluated for trends in order to define corrective measures, if necessary.
- Any unusual findings must be reported to production and quality assurance.
- Maintenance and control of special tools and components, such as tableting punches, must follow the corresponding SOPs.
- When maintenance and repair operations have been completed, product contact surfaces must be cleaned. Recalibration of equipment or requalification of spare parts may be necessary as well.

3.5 Qualification

- Qualification means to bring evidence, that a person or a piece of equipment is suitable for a defined task. As a rule of thumb, "everything that can be touched" has to be qualified.
- For GMP tasks, all buildings, rooms, equipment and machines must be qualified, in order to demonstrate their suitability for the intended purposes.
- The aim and the extent of qualification are defined in a Validation/Qualification Master Plan. Qualification protocols and test plans describe the consecutive steps: design qualification (DQ, installation qualification (IQ), operational qualification (OQ) and performance qualification (PQ).
- Qualification protocols and test plans must be approved before any qualification tasks can commence. Should changes to the qualification plan become necessary during qualification work, these must be approved as well.
- A qualification report is compiled after the completion of all tests defined in the test plans.
- The final qualification report provides a summary of all qualification results as well as a conclusion. It must be signed by the head of production or head of quality control, respectively.

- Veränderungen an Produktionsstätten/Anlagen dürfen nur entsprechend dem Change Control Verfahren vorgenommen werden. Bevor die Veränderung genehmigt wird, beurteilen die dafür verantwortlichen Personen, ob eine Re-Qualifizierung notwendig ist.

3.6 Kalibrierung

- Alle Messgeräte oder Messanzeigen müssen regelmäßig kalibriert werden, um jederzeit zu gewährleisten, dass der angezeigte/ausgedruckte Messwert „richtig“ ist.
- Die Kalibrierung muss zum festgelegten Termin durchgeführt werden.
- Anlagen mit überfälliger Kalibrierung dürfen nicht verwendet werden.
- Die Kalibriervorschrift enthält die notwendigen Angaben über Kalibrierungsstandards, erlaubte Toleranzen und Kalibrierintervalle.
- Es müssen detaillierte Aufzeichnungen über die Kalibrierung geführt werden.
- Wenn die Ergebnisse der Kalibrierung abweichen, müssen umgehend die Produktion und die Qualitätssicherung verständigt werden.
- Die Kalibrierdaten müssen im Hinblick auf Tendenzen und gegebenenfalls erforderliche Korrekturmaßnahmen geprüft werden.

3.7 Computergestützte Systeme (IT-Systeme)

- Kaum eine von uns ausgeführte Arbeit kommt ohne computergestützte Systeme zur Steuerung, Messung, Regelung, Datenbearbeitung, Datenübertragung oder Datenaufzeichnung aus. Damit wir uns auf diese Computerdaten verlassen können, muss nachgewiesen werden, dass das Computersystem genau das tut, was wir von ihm erwarten (Computervalidierung).
- IT (Informations-Technologie)-Systeme müssen in Übereinstimmung mit einem genehmigten Computervalidierungsplan validiert sein.
- Der Zugang zu IT-Systemen muss kontrolliert werden. Das bedeutet, dass nur solche Personen Zugriffsrechte erhalten, die für die speziellen Anwendungen geschult sind. Passwörter, Tokens, Chipschlüssel oder andere Mittel zur Authentifizierung von Benutzern dürfen niemals an andere Personen weitergegeben oder von mehreren Benutzern gemeinsam benutzt werden.

- Changes in buildings and premises must be evaluated according to the change control procedure. Prior to approval of change, the responsible team has to assess the need for requalification.

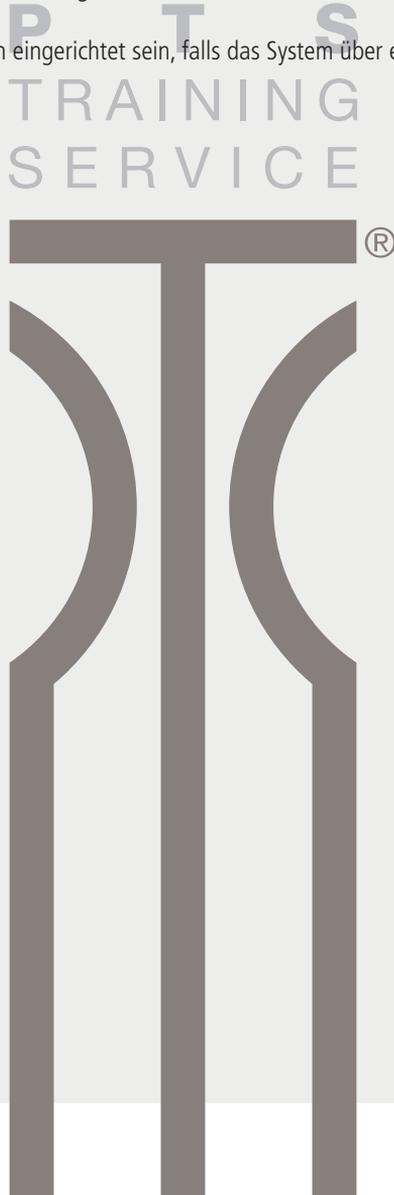
3.6 Calibration

- All measuring equipment must be calibrated regularly ensure that the values indicated or printed are correct.
- Calibration must be performed at defined dates.
- Equipment where the calibration date has been exceeded may not be used.
- The calibration instructions contain all relevant information on calibration standards, tolerances as well as calibration intervals.
- Detailed records of calibrations performed must be kept.
- If the results of calibration differ from given tolerances, production and quality control must be informed immediately.
- Calibration results must be evaluated for trends in order to define corrective measures, if necessary.

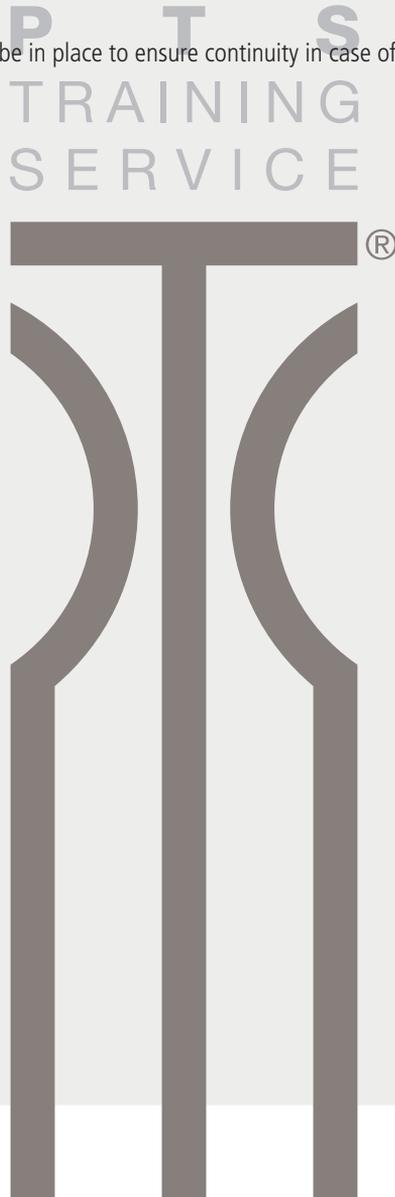
3.7 Computer based systems (IT-systems)

- Hardly any task in the pharmaceutical industry can be performed without computer based systems for control, measurements, data handling, data transfer or archiving. To be on the safe side, it must be demonstrated, that the relevant IT-system performs exactly as it is supposed to do (computer validation).
- IT-systems must be validated according to approved validation plans.
- Access to IT-systems must be strictly controlled. This means that access is only granted to users who have received special training for the relevant applications. Passwords, tokens, chip keys or other means of authentication of users may never be passed on to other persons and may never be shared.

- Änderungen an den IT-Systemen unterliegen dem Change Control Verfahren.
- Um GMP zu entsprechen, müssen Computerdaten in gleicher Weise wie „Papierdaten“ behandelt werden.
- Die Integrität der Computerdaten muss aufrechterhalten werden: Löschung, Veränderung oder Überschreiben darf nicht möglich sein.
- Backup-Verfahren müssen eingerichtet sein, falls das System über einen gewissen Zeitraum nicht verfügbar ist.



- Changes in IT-systems must be evaluated according to the change control procedure.
- For GMP purposes, electronic data must be handled in the same thorough way as paper based data.
- The integrity of electronic data must be guaranteed: data loss, changes or overwriting must be prevented.
- Back- up measures must be in place to ensure continuity in case of a system breakdown.



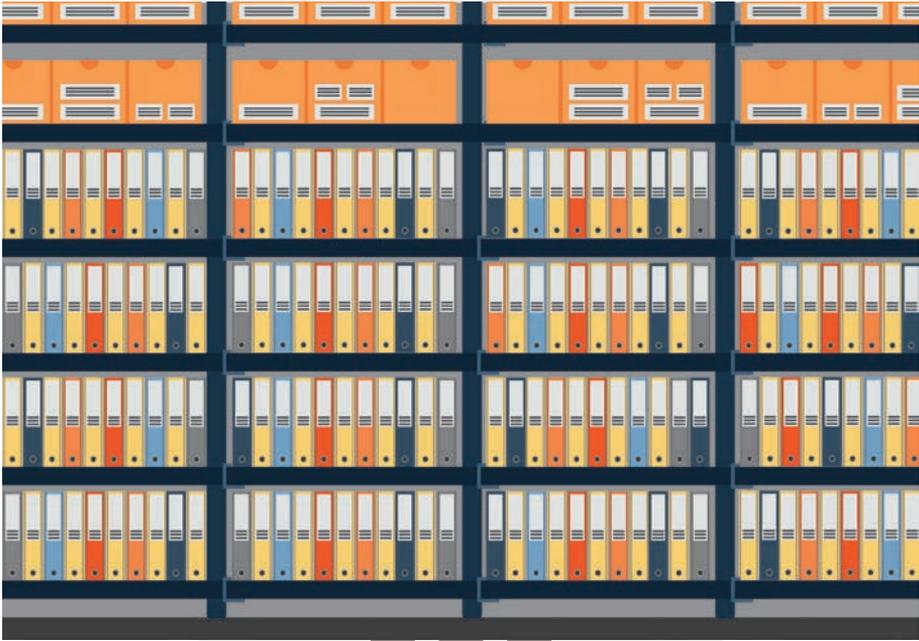
4 Dokumentation



4.1 Protokollierung

- Nur was sorgfältig dokumentiert ist, ist jederzeit für jedermann nachvollziehbar. Lückenlose Nachvollziehbarkeit ist wichtig für die Arzneimittelsicherheit.
- Jegliche Dokumentation muss daher sehr sorgfältig erfolgen.
- Die Dokumentation muss leserlich, vollständig, ordnungsgemäß unterzeichnet und datiert sein.
- Arbeitsschritte müssen zeitnah von der Person protokolliert werden, die die Tätigkeit durchführt. Es wird genau das protokolliert, was durchgeführt wurde - nicht mehr und nicht weniger.
- Daten dürfen auf keinen Fall zwischenzeitlich auf Schmierpapier oder Haftnotizen notiert werden. Es darf keine zusätzliche „inoffizielle“ oder „Privat“-Dokumentation geben.

4 Documentation and recording



4.1 Records

- Only facts which are accurately documented are traceable for anybody at any time. Full traceability is essential for drug safety.
- Therefore, all record keeping has to be thorough.
- Documentation must be legible, complete, signed and dated.
- Each individual process step must be recorded immediately by the person performing the task. The record corresponds exactly to the truth, nothing may be omitted or added.
- Recording of data on scraps of paper is strictly forbidden. No „inofficial“ or „private“ documentation is allowed.
- Documents, signatures or entries in protocols may never be pre- or post-dated.

- Dokumente, Unterschriften oder Eintragungen in Protokolle dürfen niemals vor- oder rückdatiert werden.
- Alle durchgeführten Arbeiten müssen von der ausführenden Person genau und vollständig aufgezeichnet, datiert und unterschrieben werden. Die Aufzeichnungen erfolgen direkt während der Arbeit in das dafür vorgesehene Protokoll, Logbuch, Formblatt oder EDV-System.
- Falls einzelne Arbeitsschritte nicht genauso durchgeführt werden können, wie in der Arbeitsanweisung vorgeschrieben, muss dokumentiert werden, wie stattdessen vorgegangen wurde. Zusätzlich ist der Vorgesetzte zu informieren, der dann entscheidet, ob ein Abweichungsbericht (Deviation) geschrieben werden muss. Dasselbe gilt, falls ein Mitarbeiter bei der Arbeit unerwartete Messwerte erhält oder sonstige ungewöhnliche Beobachtungen an Maschinen, Materialien oder Arbeitsabläufen macht.
- Falls Fehler beim Protokollieren eingetreten sind, müssen sie so korrigiert werden, dass die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Falls der Grund nicht offensichtlich ist, muss er begründet werden. Die Korrektur ist mit Namenszeichen und Datum zu versehen.
- Die Überprüfung (Verifizierung) aller Daten und Berechnungen in Dokumenten muss extrem sorgfältig erfolgen.
- Dokumente und Daten, die sich auf Herstellung und Qualitätskontrolle/-sicherung beziehen, dürfen nicht weggeworfen oder vernichtet werden. Sie müssen sorgfältig archiviert werden, bis die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen abgelaufen sind.

4.2 Chargendokumentation

(Herstellungs- oder Verarbeitungsanweisung und Prüfanweisung)

- Die Chargendokumentation muss einem genehmigten Masterdokument entsprechen.
- Masterdokumente und Prüfanweisungen müssen den eingereichten Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgenden Änderungsmeldungen entsprechen.
- Die Chargendokumentation muss leicht verständlich und klar formuliert sein, um Missverständnissen vorzubeugen. Falls Vorschriften nicht verständlich sind, bitten Sie Ihren Vorgesetzten um Erklärung.
- Änderungen dieser Vorschriften dürfen nicht vorgenommen werden, bevor eine Genehmigung nach dem Change Control Verfahren (Verfahren zur Lenkung von Änderungen) erteilt wurde.

- All steps performed must be completely recorded in detail, signed and dated by the person doing the job. Records must be created at the time each action is taken, using the template, log book, form or IT system provided.
- In cases where operational steps could not be performed exactly as described in the instructions, a precise account of the alternate actions must be recorded. In addition, the relevant supervisor must be informed, who will decide whether a deviation report must be written. The same applies if unexpected measuring values or other effects are observed on equipment, material or processes.
- If a mistake occurs during recording, it must be corrected in such a way that the original entry remains legible. If the cause is not obvious, a short explanation must be provided. All corrections must be signed and dated.
- Verification of data and calculations in documents must be performed with extreme accuracy.
- Documents and other data relating to drug manufacturing or testing may not be disposed of or destroyed. They must be retained and archived according to applicable national law.

4.2 Batch documentation

(Manufacturing, packaging and analytical test instructions)

- The batch documentation must correspond to the approved master document.
- Master documents and test instructions must comply with the marketing authorization dossier, including variations and changes that have been submitted and approved.
- To prevent misunderstandings, batch documentation must be easy to understand and clearly worded. If you are unsure of the meaning of an instruction, please ask your supervisor for an explanation.
- Changes in batch documentation must be evaluated according to the change control procedure prior to implementation.

4.3 SOPs

(Standard Operating Procedures = Standardarbeitsanweisungen)

- Um Arzneimittel und Wirkstoffe von einheitlicher Qualität herzustellen, darf es für die einzelnen Mitarbeiter bei der Durchführung einer Tätigkeit keine Interpretationsspielräume, individuelle Freiheit oder Kreativität geben. Damit jeder seine Aufgabe auf Anhieb richtig macht, sind alle wiederkehrenden Tätigkeiten detailliert in SOPs beschrieben.
- SOPs müssen unmissverständlich und klar formuliert sein. Falls eine SOP nicht verständlich ist, bitten Sie Ihren Vorgesetzten um Erklärung.
- Es darf nur nach den neuesten, genehmigten SOPs gearbeitet werden.
- Die SOPs müssen am entsprechenden Arbeitsplatz verfügbar sein - entweder online am Bildschirm oder als kontrollierte Papierversion. ®
- Die SOPs müssen strikt eingehalten werden.
- Gewünschte Änderungen müssen dem Vorgesetzten zur Kenntnis gebracht werden, damit eine sorgfältige Beurteilung dieser Änderung erfolgen kann.
- Alle gewünschten Änderungen dürfen erst umgesetzt werden, wenn sie von hierfür benannten Personen genehmigt wurden.
- SOPs müssen regelmäßig aktualisiert/revidiert werden. Es müssen chronologische Aufzeichnungen über alle Änderungen/Revisionen geführt werden.

4.4 Datenintegrität

- Im Zusammenhang mit der Entwicklung, Zulassung, Herstellung, Prüfung und dem Versand von Arzneimitteln entstehen riesige Mengen an Daten und Dokumenten: sie sind wichtig, um die einwandfreie Qualität der Arzneimittel jederzeit nachweisen zu können (Rückverfolgbarkeit)
- Es darf kein Zufall sein, ob diese Daten und Dokumente aktuell und auffindbar sind, oder ob sie verwechselt, veraltet, gelöscht oder (irrtümlich) verändert wurden.
- Datenintegrität bedeutet: Daten sind richtig und vertrauenswürdig, weil sie von ihrer Entstehung bis zur Archivierung vor unbefugtem Zugriff und Veränderung geschützt werden.

4.3 SOPs

(Standard Operating Procedures = working instructions)

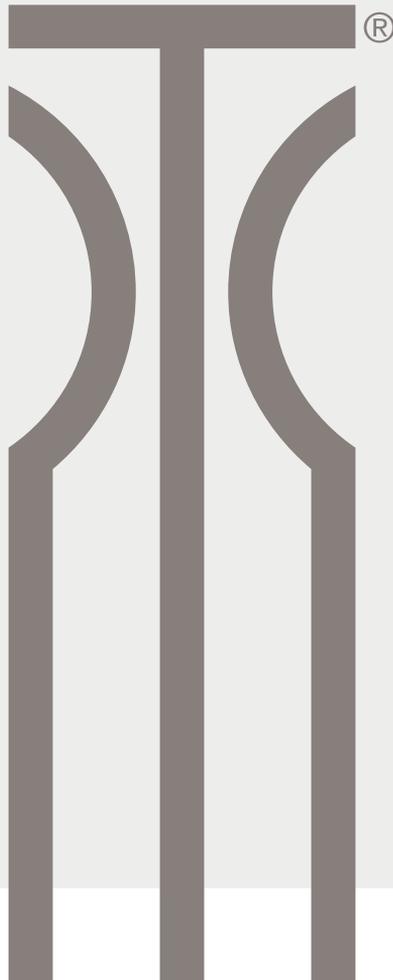
- In order to produce drug products and drug substances of consistent high quality, there can be no individual room for interpretation or creative leeway for personnel in carrying out their tasks. To ensure that every employee completes their task correctly at the first attempt, all recurrent tasks must be described in detail in the operational instructions (SOPs).
- SOPs must have unambiguous content and must be worded clearly. If you are unsure of the meaning of an instruction, please ask your supervisor for an explanation.
- Only current and approved versions of the SOPs and instructions may be used.
- SOPs must be available at all relevant workstations, either as controlled paper copy or electronic document. ®
- SOPs must be strictly followed.
- If a change to an effective SOP is proposed, this must be reported to the supervisor.
- Any change must be evaluated and approved prior to implementation.
- SOPs must be revised at regular intervals. Chronological records on the history of changes/ revisions must be kept.

4.4 Data Integrity

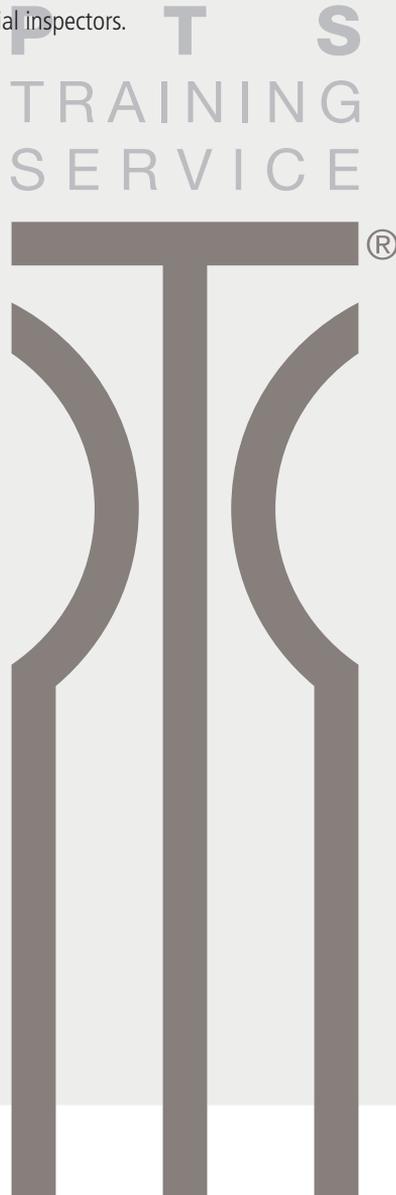
- Development, compilation of marketing authorization dossiers, manufacturing, testing and distribution of drug products are connected to the generation of huge amounts of data and documents: these are important to prove proper quality of drugs at any time during the drug life cycle (traceability).
- It must not be a matter of chance whether these data are up-to-date and available or whether they have been mixed up, outdated, deleted or (erroneously) altered.
- "Data Integrity" means: data are correct and reliable, as they are protected from unauthorized access and alteration, beginning with their generation until their final archiving.

- Jede Firma muss daher genau regeln, wer Zugriff auf welche Daten und Dokumente hat, wer sie lesen, verändern, kopieren, genehmigen oder anderweitig bearbeiten darf.
- Sowohl elektronische Daten und Dokumente, als auch Daten auf Papier müssen vor Verlust und Veränderung geschützt werden.
- Bei elektronischen Daten und Dokumenten muss ein „Audit Trail“ im Hintergrund aufzeichnen, welcher Benutzer wann auf welche Daten zugegriffen hat. Der Audit Trail ist nur wenigen Personen zugänglich, z.B. dem Behördeninspektor.

P T S
TRAINING
SERVICE



- Each company is expected to clearly define the access to every type of data: who is permitted to read, to change, to copy, to approve or to edit data?
- Data integrity must be guaranteed for electronic data as well as for paper documents.
- For electronic documents, an audit trail must be in place, which records any access to the data, including user and access time. The audit trail is accessible to a limited number of persons only, e.g. to official inspectors.



5 Produktion



5.1 Ausgangsstoffe

(Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Packmittel)

- Die Qualität von Arzneimitteln ist ganz wesentlich von der Qualität der Zutaten, einschließlich der Verpackung abhängig. Daher muss mit allen Pharma-Ausgangsstoffen besonders sorgfältig umgegangen werden.
- Ausgangsstoffe für Arzneimittel dürfen nur von qualifizierten Lieferanten bezogen werden, d.h. von Lieferanten, die sich vertraglich zur Qualität verpflichtet haben und von der Qualitätssicherung überprüft wurden.
- Beim Wareneingang muss anhand einer Checkliste genau überprüft werden, ob die Lieferung der Bestellung entspricht und ob alle Gebinde sauber, unbeschädigt und korrekt etikettiert sind.
- Eingehende Materialien werden gemäß SOP bemustert und die Proben zur Beurteilung an die Qualitätskontrolle weitergeleitet.

5 Production



5.1 Starting materials

(drug substances, excipients, packaging materials)

- The quality of drug products depends on the quality of the ingredients, including packaging materials. Therefore, all pharmaceutical starting materials must be handled extremely carefully.
- Starting materials for drug products may only be purchased from qualified suppliers, i.e. suppliers, who were evaluated by a quality unit and who signed a quality agreement.
- All materials received must be carefully checked (using a check list) to ensure that the delivery itself corresponds to the delivery note. Further, it needs to be checked for correct labelling of each container and for integrity and cleanliness of all containers/packages.
- Materials received must be sampled according to the SOP and samples must be handed over to quality control for assessment.

- Noch nicht freigegebene und/oder zurückgewiesene Materialien müssen unverzüglich in Quarantäne gebracht werden und vor unerlaubtem Zugriff geschützt werden.
- Nur freigegebene Ausgangsstoffe und Endprodukte dürfen verwendet werden.
- Alle Zugänge und Abgänge müssen kontrolliert und dokumentiert werden. Der Einsatz aller Ausgangsstoffe muss jederzeit nachvollziehbar sein.
- Bei bedruckten Packmitteln besteht eine besonders große Gefahr der Verwechslung oder Untermischung. Daher dürfen bedruckte Packmittel nur in Bereichen mit Zugangskontrollsystem gelagert werden.
- Abgänge und Zugänge an bedruckten Packmitteln müssen überwacht und zählbar sein.
- Bei jeder Verwendung bedruckter Packmittel muss eine Materialbilanz erstellt werden. Dafür müssen Ausbeutegrenzen festgelegt sein.

5.2 Herstellung und In-Prozess-Kontrolle

- Die Einwaage ist ein besonders sensibler Schritt: Fehler können nachträglich kaum korrigiert werden. Daher darf die Einwaage nur von speziell geschulten Personen durchgeführt werden.
- Um Verwechslungen und Untermischungen zu vermeiden, müssen alle Einsatzstoffe, Zwischenstufen, Behälter, Räume und Maschinen eindeutig und gut lesbar gekennzeichnet sein.
- Vor der (Weiter-)Verarbeitung stets nochmals die Etiketten überprüfen!
- In-Prozess-Kontrollen (IPCs) sind Prüfungen während der Produktion, die dazu dienen, den Prozess zu überwachen.
- Zu welchen Zeitpunkten IPCs durchgeführt werden müssen und wieviele Muster dazu zu entnehmen sind, gibt die Herstellungsvorschrift genau vor.
- IPCs sind Pflichtbestandteile des Herstellungsprozesses und dürfen nicht weggelassen werden. Falls IPC-Muster zu einem anderen Zeitpunkt gezogen werden, als vorgeschrieben, muss das im Herstellungsprotokoll dokumentiert und begründet werden.

- Materials awaiting release, as well as rejected materials, must be stored under quarantine and protected from unauthorized access.
- Only starting materials and products which have been released by a quality unit may be used.
- All incoming and outgoing goods must be checked and documented. The use of any starting materials must be comprehensible at any time.
- Printed packaging material is prone to mix-ups. Therefore printed packaging material may only be stored under secure conditions such as to exclude unauthorized access.
- Receipt and issue of printed packaging material must be controlled and balanced.
- After every use of printed packaging material the remainder must be reconciled and balanced. Tolerances must be predefined.

5.2 Manufacturing and In-Process-Controls

- Initial weight is a particularly sensitive step: errors originating during this process step are almost impossible to correct at later stages. Therefore, determining initial weight is restricted to specially trained staff.
- To prevent confusion and mix-ups, all starting materials, intermediates, containers, rooms and equipment must be labelled unambiguously and legibly.
- Labels must be checked before starting the next process step.
- In-process-controls (IPCs) are in place in order to monitor the manufacturing or packaging process.
- The manufacturing instruction defines at which times IPC have to be performed and how many samples are to be taken.
- IPCs are obligatory elements of the manufacturing process. They may not be omitted. If they are performed at times that differ from those defined in the instructions, this must be recorded and explained in the batch production record.

5.3 Validierung (Herstell-, Verpackungsprozesse, Analytische Methoden, Reinigung)

- Alle Herstellprozesse, Analysenmethoden und Reinigungsverfahren müssen validiert sein, d.h. es muss gezeigt werden, dass diese Methoden/Verfahren reproduzierbar zum gewünschten Ergebnis führen.
- Der Validierungsplan legt die Zielsetzung, das Vorgehen und die Verantwortlichkeiten bei der Validierung fest. Er definiert außerdem Akzeptanzkriterien und Prüfmethoden.
- Mit der Validierung darf erst begonnen werden, wenn der Validierungsplan von den verantwortlichen Personen genehmigt ist.
- Falls während der Durchführung der Validierung Änderungen/Ergänzungen des Validierungsplanes notwendig sind, müssen die Änderungen ebenfalls genehmigt werden.
- Nach Durchführung der im Plan festgelegten Prüfungen wird ein Validierungsbericht erstellt. Der Validierungsbericht muss eine Schlussfolgerung über die Studie enthalten und von den verantwortlichen Personen genehmigt werden.
- Validierung ist kein einmaliger Prozess. Es muss permanent sichergestellt werden, dass der Prozess zum guten/gleichen Ergebnis führt. Hierzu ist das Prinzip der kontinuierlichen Prozessverifikation (CPV = Continuous Process Verification) oder OPV: (Ongoing Process Verification) entwickelt worden.

5.4 Referenzproben und Rückstellmuster

- Referenzproben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien, kritischen Zwischenstufen und Fertigarzneimitteln dienen dem Nachweis der Qualität bei sachgemäßer Lagerung.
- Rückstellmuster von verpackten Arzneimitteln dienen dazu, nach jedem Verpackungsvorgang beweisen zu können, dass die richtigen Packmaterialien, Etiketten und variablen Daten (Chargennummer und Verfalldatum) verwendet wurden.
- Die Anzahl bzw. Menge der Referenzproben und Rückstellmuster, sowie die Verantwortlichkeiten sind genau in einer SOP geregelt.
- Die Lagerung von Referenzproben muss in Räumen erfolgen, in denen die Lagerungsbedingungen (Temperatur, Feuchte) überwacht werden.
- Referenzproben und Rückstellmuster müssen so gelagert werden, dass nur berechnigte Personen Zugriff haben. Jede Entfernung oder Verwendung muss detailliert dokumentiert werden.

5.3 Validation

(Manufacturing processes, packaging processes, analytical methods, cleaning procedures)

- All manufacturing processes, packaging processes, analytical methods and cleaning procedures must be validated, i.e. it must be proven, that these methods/procedures reproducibly lead to a predetermined result.
- The validation plan/protocol defines the aim, the procedure and the responsibilities for validation actions. It further defines the acceptance criteria and test methods.
- Validation activities may start only after the validation plan/protocol has been approved by the respective responsible person.
- If, during conduct of validation studies, changes or amendments to the validation plan/protocol are necessary, they must be approved as well. ®
- After completion of all tests described in the validation plan/protocol a validation report is compiled. This report must contain a final conclusion and must be approved by the respective responsible person.
- Validation is not a one-time process. It must be permanently ensured that the process leads to a good/equal result. For this purpose, the principle of continuous process verification (CPV) or ongoing process verification (OPV) has been developed.

5.4 Reference samples and retention samples

- Reference samples from starting material, packaging material, critical intermediates and finished drug products serve as a reference for quality under proper storage conditions
- Retention samples of fully packaged drug products are stored for identification purposes. They provide evidence that the proper packaging material, labels and variable data (batch ID and expiry date) were used during each packaging procedure.
- The amount or quantity of reference and retention samples, and the responsibilities for taking and storage of samples, must be defined in an instruction (SOP).
- Reference samples must be stored in locations where storage conditions are monitored (temperature, humidity).
- Reference samples and retention samples must be stored under restricted access. Any removal or use must be documented in detail.

6 Qualitätskontrolle



6.1 Spezifikationen

- Spezifikationen sind Beschreibungen von Eigenschaften, z.B. von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten oder Endprodukten.
- Die Spezifikationen müssen den eingereichten Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgenden, genehmigten Änderungsanträgen entsprechen.
- Die Spezifikationen müssen, wo zutreffend, die Anforderungen der Arzneibücher erfüllen oder sie übertreffen.
- Die Spezifikationen der Ausgangsstoffe müssen zum leichteren Verständnis klar formuliert sein. Falls diese Unterlagen nicht verständlich sind, bitten Sie Ihren Vorgesetzten um Erklärung.

6 Quality control



6.1 Specifications

- Specifications are detailed descriptions of the properties, of starting materials, intermediates or finished products.
- All specifications must correspond to the marketing authorization dossier, including approved post-marketing variations and changes.
- Wherever suitable, specifications must comply with or exceed pharmacopoeial requirements.
- Specifications of starting materials must be clearly defined and easy to understand. If you are not sure about the requirements in these documents, please ask your supervisor for an explanation.

- Spezifikationen dürfen nicht geändert werden, bevor eine Genehmigung nach dem Change Control Verfahren vorliegt.

6.2 Stabilität

- Die auf einer Arzneimittelpackung aufgedruckte Verwendbarkeitsfrist muss durch Stabilitätsdaten in der entsprechenden Verpackung belegt sein.
- Im Stabilitätsplan müssen die Prüfintervalle und die Lagerungsbedingungen festgelegt werden. Sie müssen im Einklang mit den Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgenden, genehmigten Änderungsmeldungen stehen.
- Der Stabilitätsplan muss von hierfür benannten Personen genehmigt werden.
- Die Stabilitätsprüfung muss nach Plan durchgeführt und innerhalb der vorgesehenen Zeit abgeschlossen werden.
- Jegliche Abweichung von den vorgegebenen Lagerungsbedingungen muss unverzüglich an den Leiter der Qualitätskontrolle (möglicherweise auch an die Sachkundige Person) gemeldet und untersucht werden.
- Die Stabilitätsdaten müssen auf eventuelle Abweichungen und/oder Tendenzen hin ausgewertet werden und im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review, PQR) beurteilt werden.

6.3 Freigabe

- Die Freigabe ist der letzte Qualitätssicherungsschritt, der verhindern kann, dass eventuell mangelhafte Ausgangsstoffe verarbeitet werden oder gar fehlerhafte Arzneimittel zur Anwendung kommen.
- Die Freigabe von Ausgangsstoffen oder Endprodukten darf erst erfolgen, wenn die Analysergebnisse mit den aktuellen Spezifikationen übereinstimmen und die Chargendokumentation überprüft ist (Batch Record Review).
- Vor der Freigabe werden Analysenberichte, Herstellungs- und Verpackungsprotokolle, einschließlich Inprozesskontrollen, evtl. Abweichungsberichte, Rohstoffzertifikate, Raummonitoringberichte usw. auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

- Specifications may not be changed without prior approval according to the established change control procedure.

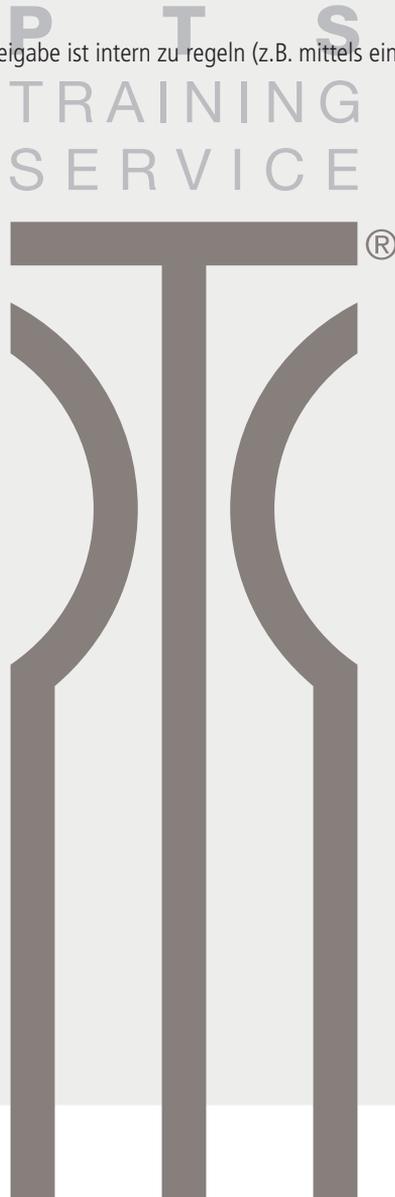
6.2 Stability

- The expiry date printed on the outer package of the drug product must be based on stability data, evaluated using the same packaging material.
- The stability plan/protocol must define the test intervals as well as storage conditions. They must correspond to the marketing authorization dossier, including approved post marketing variations and changes.
- The stability plan/protocol must be approved by the nominated responsible person.
- All stability tests must be performed according to the approved plan/protocol and must be finalized within the specified time limits.
- Any deviation from the defined storage conditions must be reported to the head of quality control without delay (in some cases also to the Qualified Person) and must be investigated.
- All stability data must be evaluated for deviations and/or trends and must be included in the Product Quality Review (PQR).

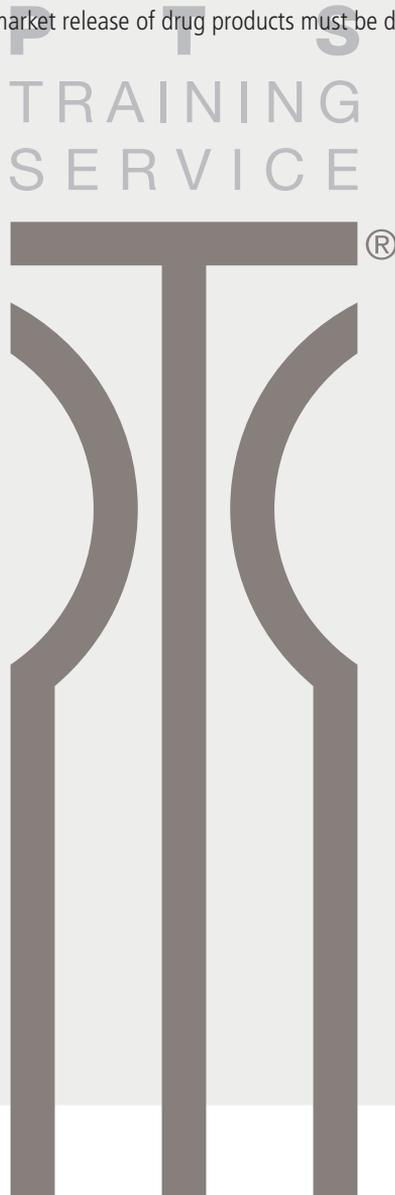
6.3 Release of starting materials and market release of drug products

- The formal product release is the very last element of quality assurance, which might prevent low-grade starting materials from being used and prevent defective drug products from being marketed.
- The release of starting materials and final products may be performed only after all analytical results are shown to comply with current specifications and the Batch Record Review is finished successfully.
- Prior to market release, all analytical reports, manufacturing and packaging reports, including in-process-controls, deviation reports, certificates on raw materials, monitoring reports, etc., must be checked for completeness and plausibility.

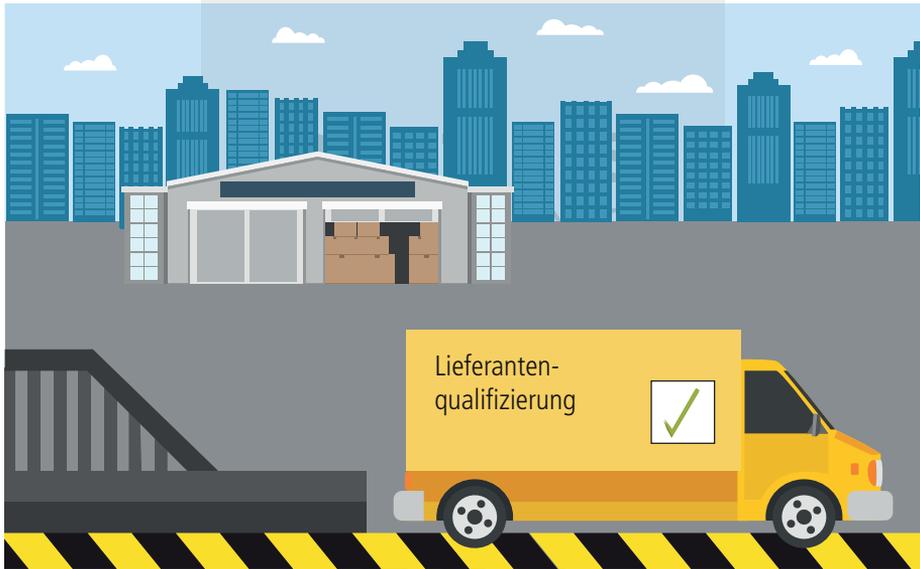
- Verantwortlich für die Marktfreigabe von Arzneimitteln ist die Sachkundige Person (in Deutschland nach § 14 Arzneimittelgesetz). Der englische Ausdruck für diese Person ist Qualified Person (QP).
- In der Schweiz fällt die Freigabe von Fertigarzneimitteln in die Verantwortung der Fachtechnisch verantwortlichen Person (FvP) – sofern die Betriebsbewilligung des Unternehmens Marktfreigaben zulässt.
- Der genaue Ablauf der Freigabe ist intern zu regeln (z.B. mittels einer SOP).



- The market release of finished drug products for the EU market lies within the responsibility of the Qualified Person (QP).
- In Switzerland, a responsible person called „fachtechnisch verantwortliche Person“ (FvP) may be responsible for market releases of drugs, as far as permitted by the specific licence (“Betriebsbewilligung”) of the company.
- The detailed process for market release of drug products must be described in an internal instruction (SOP).



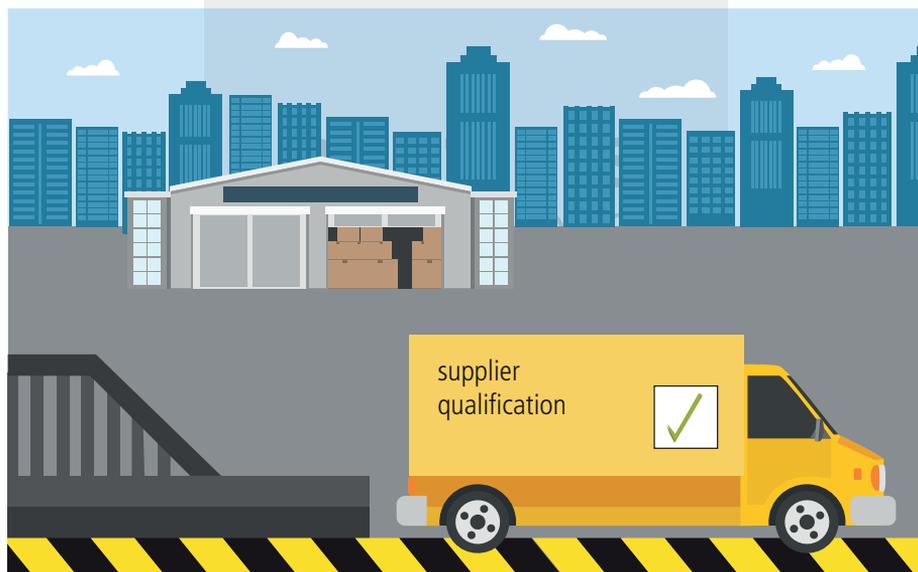
7 Im Auftrag vergebene Tätigkeiten (Outsourced Activities)



Pharmazeutische Hersteller vergeben viele Tätigkeiten, die direkt oder indirekt die Qualität von Arzneimitteln beeinflussen könnten, an externe Firmen (Outsourcing):

- an Lieferanten von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Packmaterialien oder Anlagen
 - an Dienstleister, z.B. Qualifizierung oder Wartung von Räumen und Geräten, Reinigung, Schädlingsbekämpfung, mikrobiologisches Monitoring, Archivierung, IT-Service
 - an Lohnhersteller und Auftragslabore, die Herstell- oder Verpackungsschritte oder Analytik im Auftrag ausführen
 - an Logistikunternehmen, die Lagerung und Transport von Einsatzstoffen und Produkten übernehmen
- Die Verantwortung für GMP-Aufgaben, die an externe Vertragspartner vergeben werden, verbleibt beim pharmazeutischen Unternehmer (der auf der Arzneimittelpackung aufgedruckt ist).

7 Outsourced Activities



Diverse activities, which might influence the quality of drug products directly or indirectly, may be outsourced by pharmaceutical manufacturers, e.g.:

- Supply of drug substances, excipients, packaging material and equipment
 - Third-party services, such as qualification and maintenance of premises and equipment, cleaning, pest control, microbiological monitoring, archiving, IT-services
 - Third-party manufacturing, packaging or analytical testing
 - Third-party storage and transportation of starting materials and drug products
- The responsibility for GMP tasks, which are transferred to external contractors, remains with the pharmaceutical company whose name is imprinted on the outer package of the drug product.

- Der pharmazeutische Unternehmer muss sich deswegen vergewissern, dass der Vertragspartner für die vorgesehene Aufgabe geeignet ist (Qualifizierung), z.B. durch Audits, Vergleichsanalysen, Fehlerstatistik und vertragliche Zusicherungen.
- Zwischen Auftragnehmern und Auftraggebern müssen die Verantwortlichkeiten vertraglich präzise geregelt sein (Verantwortungsabgrenzungsvertrag, Qualitätssicherungsvereinbarung).
- Bei Lohnherstellern muss schriftlich festgelegt sein, ob die sachkundige Person des Auftragsunternehmens die Marktfreigabe des fertigen Arzneimittels vornimmt, oder ob diese Aufgabe beim Auftraggeber verbleibt.
- Damit es nicht zu Missverständnissen oder Problemen kommt, muss die Arbeitsmethode und alle dazu erforderlichen Informationen in allen Einzelheiten schriftlich beschrieben sein, formal übergeben und von beiden Seiten bestätigt werden (Technologietransfer).
- Der Auftragnehmer muss sich exakt an die vertraglichen Vereinbarungen, sowie Spezifikationen und ähnliche Vorgaben halten. Falls es Abweichungen oder Änderungen gibt, muss er den Auftraggeber informieren.
- Der Auftraggeber muss sich fortlaufend von der Qualität der Leistungen des Auftragnehmers überzeugen. Er darf ihn jederzeit auditieren.

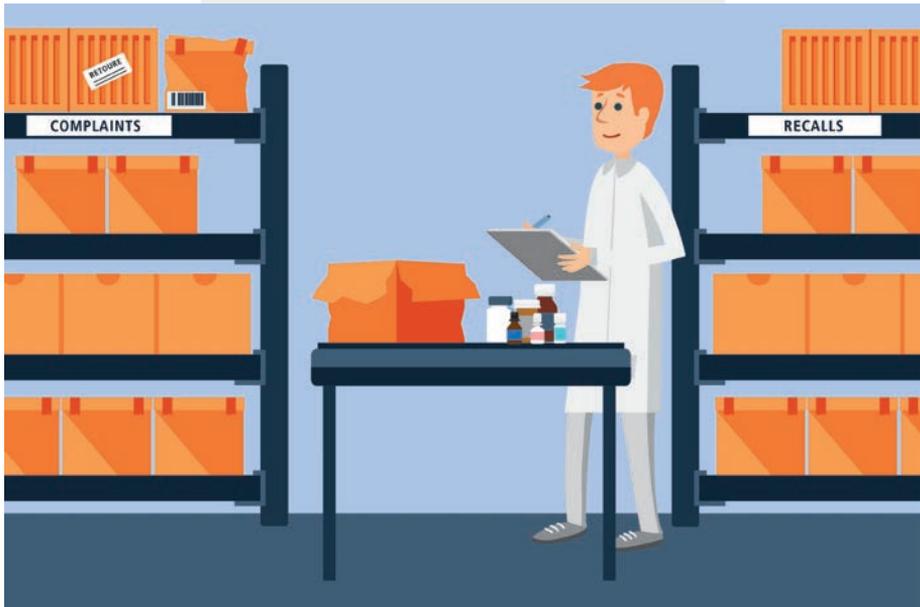
- The pharmaceutical company has to ensure that the contractor is suitable and qualified to perform the specific task transferred to him (qualification of contractor). This can be done by means of audits, comparative analyses, failure evaluations and contractual agreements.
- Responsibilities between customer and contractor must be specified in detail in a contract, such as a quality agreement or a delimitation of responsibility agreement.
- For third-party manufacturers, the contract must define whether the contractor's Qualified Person takes over responsibility for the market release of the product, or whether this responsibility remains with the customer's QP.
- In order to prevent misunderstandings or other problems, working instructions, methods and all other information required for the completion of the outsourced activity must be documented in detail and formally transferred to the contractor. Finally, this transfer must be approved by both sides (transfer of technology). ®
- The contractor has to comply with all quality aspects of the contract, including specifications and other requirements. If any deviations occur or changes are planned, the customer must be informed.
- The customer is responsible for continuously monitoring the quality of services. To do so, he may perform quality audits at the contractor's site at any time.

8 Beanstandungen (Complaints)



- Es muss eine allen bekannte, verantwortliche Stelle in der Firma geben, an die sämtliche Beanstandungen weitergeleitet werden.
- Alle Reklamationen müssen unverzüglich untersucht und innerhalb einer festgelegten Frist (z.B. von dreißig Arbeitstagen) beantwortet werden.
- Falls die Untersuchung nicht innerhalb dieser Frist abgeschlossen werden kann, muss ein Zwischenbericht herausgegeben werden.
- Bei jeder Reklamation muss überprüft werden, ob das beanstandete Arzneimittel eventuell eine Fälschung ist.
- Jede Reklamation, ihre Untersuchung, gegebenenfalls unterstützendes Datenmaterial und Korrekturmaßnahmen müssen dokumentiert werden.
- Alle Reklamationen müssen im Hinblick auf Tendenzen analysiert und im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review, PQR) beurteilt werden.

8 Complaints



- There must be a designated person within the company responsible for handling all incoming complaints.
- All complaints must be investigated without delay and should be answered within a defined time period (e.g. 30 working days).
- If an investigation can not be finalized within this time period, an intermediate report should be prepared.
- For every complaint, it is necessary to check if the pharmaceutical in question has been counterfeit.
- All complaints, their investigations, decisions and actions taken must be documented.
- Complaints records must be reviewed regularly for trends and must be included in the respective product quality reviews (PQR).

9 Inspektionen und Audits



9.1 Interne Audits (Selbstinspektionen)

- Selbstinspektionen bzw. interne Audits (ISO) werden von Unternehmen selbst durchgeführt.
- Interne Audits dienen der Erkennung von Schwachstellen, bevor ein Schaden eintritt (präventive Qualitätssicherungsmaßnahme). Sie dienen auch der Vorbereitung von Behördeninspektionen.
- Interne Audits müssen geplant, in regelmäßigen Abständen und in allen Bereichen und Funktionen durchgeführt werden.
- Jedes Audit muss schriftlich dokumentiert werden. Neben den Beobachtungen sind Korrekturmaßnahmen und Fristen festzulegen.
- Die Umsetzung der festgelegten Korrekturmaßnahmen muss bei Nachfolgeaudits überprüft werden.

9 Inspections and Audits



9.1 Internal Audits (Self-inspections)

- Self-inspections (in GMP or GDP) or internal audits (ISO) are carried out by companies themselves.
- Internal audits are conducted in order to detect failures and weaknesses, prior to occurrence of quality problems (preventive measure).
- All internal audits must be planned and performed on a regular basis throughout all departments and functions. They are also used in preparation for official inspections.
- All inspections must be documented, including findings, corrective actions, and deadlines for implementation.
- Implementation of measures must be verified during follow-up-inspections.

9.2 Überwachung durch Behörden

- Pharmafirmen werden regelmäßig durch die zuständigen Überwachungsbehörden inspiziert.
- Die Inspektoren überprüfen dabei ganz genau, ob die GMP-Regeln eingehalten werden.
- Die Behörden, auch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration), achten sehr auf die korrekte Umsetzung der Anweisungen wie SOPs, Herstellungsanweisungen, Prüfanweisungen. Diese Übereinstimmung mit den Regelungen wird als GMP-Compliance bezeichnet.

9.3 Kundenaudits bei Dienstleistern

- Wer im Lohn herstellen oder prüfen lässt, oder andere Tätigkeiten an Dienstleister vergibt, muss sich im Rahmen eines Audits davon vergewissern, dass der Auftragnehmer die GMP-Regeln und alle vertraglichen Vereinbarungen einhält.
- Wer im Kundenauftrag herstellt, prüft oder andere Dienstleistungen ausführt, muss sich auditieren lassen und alle Vereinbarungen erfüllen, denn der Kunde trägt die letztendliche Verantwortung.

9.2 Regulatory inspections

- Pharmaceutical companies are inspected by regulatory authorities on a regular basis.
- During these GMP-inspections, inspectors investigate if GMP-requirements are fully implemented.
- Regulatory authorities, especially the US agency FDA (Food and Drug Administration), mainly inspect if internal instructions, such as SOPs, manufacturing instructions, testing procedures, etc., are strictly followed. Adherence to these rules is referred to as GMP compliance.

9.3 Customer Audits / Inspection of Contractors

- Prior to outsourcing any activity, including manufacturing, packaging, testing and other services, the customer is responsible for assessing the legality, suitability and competence of the future contractor by means of inspection.
- The contractor has to comply with all quality aspects of the contract. He has to permit inspections by authorities or by the customer, since the latter is ultimately responsible for the outsourced activity.

10 Lagerhaltung und Transport



10.1 Lagerhaltung

- Sorgfältige Lagerhaltung ist die Voraussetzung dafür, dass Ausgangsstoffe, Zwischenstufen, Halbfertigware und Fertigprodukte vor Verderb, Verwechslung oder irrtümlicher Verwendung geschützt sind.
- Die Lagerbereiche müssen aufgeräumt, sauber und ungezieferfrei sein.
- Das Material muss von Boden und Wänden entfernt gelagert werden, um die Reinigung zu erleichtern.
- Ausgangsstoffe, Zwischenstufen, Halbfertigware und Fertigprodukte müssen zu den vorgegebenen Bedingungen gelagert werden.
- In Bereichen mit kontrollierten Lagerungsbedingungen müssen Umgebungskontrollen (Temperatur, Luftfeuchte) durchgeführt und protokolliert werden. Im Falle von Abweichungen müssen Maßnahmen nach SOP ergriffen werden.

10 Storage and Transport



10.1 Storage

- Proper warehousing is a prerequisite for effectively avoiding the deterioration, mix-up or erroneous use of starting materials, semi-complete products and finished drug products.
- Storage areas must be neat, clean and free of vermin.
- Material must be stored off the floor and suitably spaced to permit cleaning and inspection.
- Starting material, intermediates and drug products must be stored at conditions according to labelling or stability data.
- Conditions in controlled storage areas must be monitored (temperature, humidity) and recorded. In case of deviations, actions must be taken according to the SOP.

- Alle Gebinde müssen korrekt (gemäß SOP) gekennzeichnet sein.
- Bedruckte Packmaterialien und Quarantänematerialien müssen vor unerlaubtem Zugriff geschützt werden.
- Arzneimittel und andere Materialien, die zur Vernichtung bestimmt sind, müssen getrennt von allen anderen Materialien gelagert werden, damit sie nicht irrtümlich oder absichtlich verwendet oder versendet werden. Sie müssen unverzüglich fachgerecht entsorgt werden.
- Damit Materialien zur Entsorgung nicht in falsche Hände geraten, muss die Art der Vernichtung und die entsorgte Menge dokumentiert werden.

10.2 Transport

- Wirkstoffe und Arzneimittel müssen für den Transport so verpackt werden, dass sie nicht durch Hitze, Frost, Stoß oder Fall beschädigt werden.
- Bei gekühlten und kühlkettenpflichtigen Arzneimitteln muss das Verpackungsschema ganz genau eingehalten werden. Eine Unterkühlung, z.B. durch zu viele Kühlelemente, kann das Arzneimittel ebenfalls schädigen!
- Damit auf dem Transportweg möglichst wenig Chancen zu Diebstahl oder Austausch durch Fälschungen bestehen, sind spezialisierte, vertrauenswürdige Logistik-Unternehmen zu beauftragen.
- Siegelmarken, Plomben, Datalogger und GPS-Tracking dienen dazu, Manipulationen an Behältern, Fahrzeugen und Unregelmäßigkeiten während des Transports zu erkennen.

- All containers must be labelled correctly according to written procedures (SOP).
- Printed packaging material and material under quarantine must be protected from unauthorized access.
- Drug products, and other materials awaiting disposal, must be stored separately from other goods, to prevent erroneous use or dispatch. They must be appropriately disposed of without delay.
- Material for disposal must be prevented from unauthorized access. All actions taken, including amount of material disposed and manner of disposal, must be recorded.

10.2 Transport

- For transportation, drug substances and drug products must be protected by suitable transport packaging in order to prevent damage through heat, frost, impact or fall.
- Drugs requiring cool transport (or even cold chain) must be precisely packed in insulation boxes according to the required packaging scheme: low temperatures, e.g. caused by excess cooling agents, can be as harmful to drugs as heat.
- To reduce risk of theft or replacement with counterfeit medicines during transport, qualified, reliable contractors must be engaged for the transportation of drugs.
- Seals, plugs, data loggers and GPS-tracking must be used in order to monitor the transport and to reveal tampering with containers or trucks, as well as abnormalities during the transport.

Ihre Verantwortung bezüglich der Einhaltung der GMPs

- Es geht um die Herstellung von Arzneimitteln, d.h. um Leben und Gesundheit von Menschen.
- Die Einhaltung der GMPs betrifft jeden.
- „Ich bin verantwortlich“ für die Einhaltung.
- Die Einhaltung der GMPs wird jeden Tag erwartet.
- Kreative Abwandlungen von Prozessen sind nicht erlaubt. ®
- Die Einhaltung ist bei jeder noch so kleinen Aufgabe wichtig.
- Falls erforderlich, verlange Erklärungen / zusätzliche Schulungen.
- Zeige Bereitschaft zur Fortbildung auf Basis der angebotenen Schulungen.
- Persönliche Überheblichkeit ist fehl am Platz:
 - „Ich mache keine Fehler.“
 - „Wenn nur die Anderen mehr aufpassen würden...“
 - „Ich weiß es besser als die Anderen.“
- Resignation ist fehl am Platz:
 - „Auf mich kommt es ja nicht an,
 - es wird ja noch so oft kontrolliert,
 - irgendjemand wird's schon merken.“



Your responsibility concerning GMP compliance

- GMP concerns drug products and thereby may affect life and health of humans.
- Compliance with GMP is everybody's job.
- „I'm personally responsible for compliance.“
- GMP compliance is a day-to-day job.
- Individual modifications of processes are not allowed. ®
- Compliance is essential even for even the most minute tasks.
- If required, ask for additional explanations or training.
- Be willing to improve your skills based on the training options provided.
- Arrogance is out of place:
 - „I don't make mistakes.“
 - „If only all others would take care...“
 - „I know better than all others“
- Resignation is out of place:
 - „I am of no importance, my work is checked frequently, so somebody will detect if something is wrong.“



Die 10 + 1 Gebote

1. GEBOT

Sorge dafür, dass dein Arbeitsplatz immer sauber und ordentlich ist.

2. GEBOT

Stelle sicher, dass alle Produktions- und Laborgeräte vor Arbeitsaufnahme gereinigt sind.

3. GEBOT

Überprüfe deine SOPs. Stelle sicher, dass alle auf dem neuesten Stand sind.

4. GEBOT

Kontrolliere, dass der Termin für die nächste Kalibrierung nicht überschritten ist.

5. GEBOT

Halte dich an jeden einzelnen Schritt in deinen Anweisungen (SOPs, Prüfanweisungen, Herstellungs- und Verpackungsanweisungen, Reinigungsanweisungen, Kalibrieranweisungen, Wartungspläne)!

6. GEBOT

Die Dokumentation eines Arbeitsschrittes muss mit der durchgeführten Tätigkeit übereinstimmen.

7. GEBOT

Bevor du etwas unterschreibst, kontrolliere es genau.

8. GEBOT

Benutze für die Aufzeichnungen von Daten - gleich welcher Art - kein Schmierpapier. Daten dürfen auf keinen Fall entsorgt oder vernichtet werden.

9. GEBOT

Bei Korrektur die Daten niemals überschreiben!
Vergiss nicht, alle Korrekturen zu unterschreiben und zu datieren.

10. GEBOT

Berichte alle Abweichungen unverzüglich an deinen Vorgesetzten.

10 + 1. GEBOT

Denk daran: Es kommt auf jeden Einzelnen an.

The 10 + 1 commandments

1. COMMANDMENT

Make sure that your workplace is always clean and tidy.

2. COMMANDMENT

Make sure that all production and laboratory equipment is clean before use.

3. COMMANDMENT

Check your SOPs. Make sure that they are all up-to-date.

4. COMMANDMENT

Check the date for the next calibration of equipment.

5. COMMANDMENT

Stick to your working instructions (e.g. SOPs, test instructions, manufacturing-, packaging and cleaning instructions, calibration and maintenance instructions, etc.) for each single working step.

6. COMMANDMENT

The work recorded must comply with the work performed in all details.

7. COMMANDMENT

Always check carefully before signing.

8. COMMANDMENT

Do not use slips of paper for your records.
Data may never be disposed or destroyed.

9. COMMANDMENT

Do not overwrite data when correcting.
Remember to sign and date all corrections.

10. COMMANDMENT

Report all deviations immediately to your supervisor.

10 + 1. COMMANDMENT

Keep in mind: Everybody's actions count.

Autorenteam

Dr. Christine Oechslein

Dr. Christine Oechslein hat in der pharmazeutischen Technologie promoviert und seit 1988 in verschiedenen Firmen innovative Darreichungsformen bis zum Scale-up und zur Prozessvalidierung entwickelt, sowie klinische Prüfpräparate hergestellt. Bei der Novartis Pharma AG in CH-Basel wechselte Dr. Oechslein in die Qualitätssicherung für die pharmazeutische Entwicklung. Dort verwaltete sie das SOP-System, erarbeitete Qualitätssicherungshandbücher und betreute Validierungsprojekte. Berufsbegleitend hat sich Dr. Christine Oechslein durch ein Zusatzstudium „Lehren, Lernen, Leiten“ qualifiziert. Zahlreiche Vorträge und Publikationen zu GMP-Themen und umfangreiche eigene Erfahrungen mit GMP-Schulungen haben ihre berufliche Karriere begleitet. Sie war freiberuflich als GMP-Trainerin bei PTS Training Service bis 2022 und als Fachautorin für den GMP-Verlag tätig. ®

Dr. Josef Landwehr

Dr. Josef Landwehr ist Apotheker und ist seit 2010 als freiberuflicher Berater bei PTS Training Service tätig. Zuvor war er seit 1993 in verschiedenen Positionen in der Qualitätssicherung, der Zulassung und des Projektmanagements tätig. Von 1998 bis 2002 leitete Dr. Josef Landwehr die Corporate Pharmaceutical Quality Assurance der Schwarz Pharma Gruppe. Von 2002 bis 2006 war er als Werksleiter am Standort Monheim tätig. Danach übernahm er die Geschäftsführung der Schwarz Pharma Produktions GmbH. Nach der Übernahme der Schwarz Pharma durch die UCB war er neben der Geschäftsführung für alle Pharma- und Verpackungsstandorte der UCB Gruppe verantwortlich.

Reinhard Schnettler

Reinhard Schnettler ist Apotheker für Theoretische und Praktische Ausbildung und war in verschiedenen Institutionen für die Planung und Durchführung von Schulungs- und Weiterbildungsaktivitäten verantwortlich. Reinhard Schnettler ist Lehrbeauftragter der Hochschule Albstadt-Sigmaringen an der Fakultät Life Science. 1991 hat Reinhard Schnettler die Firma PTS Training Service gegründet, die Weiterbildungsprogramme zum Themenkomplex GMP entwickelt und durchführt. Bei renommierten deutschen, schweizerischen und österreichischen Unternehmen hat er erfolgreich Inhouse-Trainings geplant und realisiert. Ein Zusatzstudium der Betriebspädagogik unterstützt die Handlungskompetenz.

P T S
TRAINING
SERVICE



Aktuelle Neuigkeiten rund um die Pharma-Welt

Bleiben Sie auf dem neusten Stand.

Mit dem PTS Newsletter.



Jetzt anmelden



P T S
TRAINING
SERVICE



© PTS Training Service
aktualisierte 9. Auflage