

# GMP Journal

Das Journal für GMP und Regulatory Affairs

## Leitartikel

EU-Kommission veröffentlicht  
Guideline-Entwurf zu  
Good Distribution Praxis

## Konferenzbericht

Optische Kontrolle von Parenteralia

## Hintergrund

Kein alter Hut: Qualitätssicherung bei  
der mikrobiologischen Probenahme

Evolution: Neuer Annex II unter-  
stützt risikobasiertes Vorgehen

## Q&As

cGMP-Compliance Fragen an  
Behörden- und Industrievertreter



## Speakers from Authorities:

**Dr Katrin Nodop**  
*European Medicines Agency  
(EMA)*

**Dr Jürgen Hoose**  
*German Health Authority,  
Hamburg*

## Speakers from Industry:

**Dr Martin Friedrich**  
*Bayer Technology Services GmbH,  
on behalf of EFPIA*

**Dr Frank Milek**  
*Chair of the IPEC Europe GDP  
and the FECC Good Trade and  
Distribution Practice  
Committee, Aug. Hedinger*

**Dr Iain Moore**  
*Chair IPEC Europe Excipient  
Certification Committee, Croda  
Europe*

**Dr Chris Oldenhof**  
*President of APIC/CEFIC, Leading  
commentator on API falsification,  
DSM*

**Dr Bernd Renger**  
*Chairman of the European  
QP Association,  
Renger Consulting*

**Izzet Senol**  
*Abdi Ibrahim*

Consequences for GMP and  
QA Professionals

# The New Pharma Directive

## Consequences of the amendments to Directive 2001/83/EC

5-6 October 2011, Berlin, Germany

### Highlights

- Requirements and Enforcement
  - Overview on the amendments
  - Consequences of Non-Compliance
- APIs and Excipients
  - GMP compliance for APIs
  - GMP compliance for Excipients
  - New requirements for traders, brokers and supply chain partners
- Safety features relating to packaging
  - Situation and strategies for pharmaceutical companies
  - Implementation of a System using 2D Data Matrix Code
- Compliance & Inspections
  - The new role of the QP in supply chain security
  - Inspection of third-countries
  - Future of Import/Export/Parallel Import & Repackaging

Weitere Informationen unter [www.gmp-compliance.org/directive](http://www.gmp-compliance.org/directive)





Juli/August 2011

## Inhalt

### Leitartikel

#### 4 EU-Kommission veröffentlicht Guideline-Entwurf zu Good Distribution Praxis

Die EU-Kommission hat einen neuen Leitlinien-Entwurf zur Guten Vertriebspraxis veröffentlicht. Diese neue Guideline berücksichtigt die Bestimmungen der Richtlinie zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen und soll die seit 1994 bestehenden Regelungen ersetzen.

### Konferenzbericht

#### 5 Optische Kontrolle von Parenteralia

Parenteralia werden vielfach geprüft. Dazu gehört auch die Kontrolle der Primärverpackung auf Partikel und Defekte. Allerdings sind dabei nach wie vor einige Fragen offen. Diese Fragen sowie mögliche Antworten wurden im vergangenen März auf der gleichnamigen Konferenz umfassend diskutiert.

### Hintergrund

#### 8 Kein alter Hut: Qualitätssicherung bei der mikrobiologischen Probenahme

Die Ergebnisqualität mikrobiologischer Untersuchungen hängt stark von der Probenahme und dem Transport zur Untersuchungseinrichtung ab. Trotzdem erhalten Prüflaboratorien häufig ungeeignete Untersuchungsmaterialien.

#### 11 Evolution: Neuer Annex 11 unterstützt risikobasiertes Vorgehen

Im Januar wurde nach drei Jahren Wartezeit der neue Anhang 11 zu den Europäischen GMPs herausgegeben. Dieser Text steht in der Kontinuität der ersten Version und deckt den Lebenszyklus der Systeme vollständig ab. Als wichtige Evolution – in der Linie von ICH Q9 – unterstützt und befürwortet dieser Text ein risikobasiertes Vorgehen.

### Q&As zu cGMP

#### 13 cGMP-Compliance Fragen an Behörden- und Industrievertreter

In regelmäßigen Abständen beantworten Experten aus Behörden und Industrie Fragen, die häufig im Rahmen von Veranstaltungen gestellt werden – dieses Mal zum Thema Annex 11.

### Impressum

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG GmbH  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg  
HRB Mannheim Nr. 705125

Geschäftsführer: Oliver Schmidt  
Redaktionsleitung: Oliver Schmidt, Wolfgang Heimes  
Redaktion: Dr. Gerhard Becker, Dr. Günter Brendelberger, Dr. Robert Eicher,  
Dr. Andreas Mangel, Sven Pommeranz, Oliver Schmidt, Wolfgang Schmitt,  
Axel H. Schroeder.

Mitarbeiter dieser Ausgabe: Dr. Gerhard Becker, Dr. Gero Beckmann, Klaus Feuerhelm,  
Dr. Andreas Mangel, Yves Samson

Grafikkonzept & Umsetzung: Wolfgang Heimes  
Druck: KNOPF DRUCK MEDIA GmbH  
Mannheimer Straße 62  
68535 Edingen-Neckarhausen

Kontakt: info@concept-heidelberg.de  
Nachdruck von Text- und Bildmaterial, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion.

## Editorial

### Erste umfangreiche Auswirkungen der neuen EU Pharma Directive

Nach der offiziellen Verabschiedung der Richtlinie zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen durch den Rat der Europäischen Union am 27. Mai 2011 erfolgte nun am 1. Juli 2011 ihre Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union. Dieses Datum markiert auch den Anfang des 18 Monate währenden Zeitraums, innerhalb dessen die Richtlinie von den einzelnen EU-Mitgliedstaaten in das jeweilige nationale Recht umgesetzt werden muss.

Mit der Veröffentlichung eines Drafts zur Revision der GDP Guideline werden nun die ersten konkreten Konsequenzen deutlich. Der Leitartikel dieser Ausgabe befasst sich mit den Neuerungen. Und eines ist schon vor der Finalisierung klar: Die Good Distribution Practices werden komplett neu gestaltet.

Top aktuell ist daher die Konferenz der European Compliance Academy (ECA) vom 5-6 Oktober 2011 in Berlin, die von Concept Heidelberg organisiert wird. Alle wichtigen Entscheidungsträger von der EFPIA, IPEC, FECC, APIC und von der QP Association zeigen die Konsequenzen der Pharma Directive auf. Dr. Katrin Nodop, die bei der EMA in London für die neue GDP Guideline zuständig ist, wird über die Inhalte der GDP Guideline sprechen. Mehr dazu finden Sie unter [www.gmp-compliance.org/directive](http://www.gmp-compliance.org/directive).

In der aktuellen Ausgabe finden Sie neben dem Leitartikel zur neuen GDP Draft Guideline noch interessante Beiträge zu den Themen: Optische Kontrolle von Parenteralia, mikrobiologische Probenahme und zur Computervalidierung nach Annex 11.

Viel Spaß beim Lesen.

Oliver Schmidt

# EU-Kommission veröffentlicht Guideline-Entwurf zu Good Distribution Praxis

Dr. Gerhard Becker, CONCEPT HEIDELBERG

Die in Artikel 84 der Direktive 2001/83/EG geforderten Leitlinien zur guten Vertriebspraxis (Dokument 94/C 63/03) wurden erstmals 1994 im EU-Amtsblatt veröffentlicht und seitdem nicht mehr geändert. Aufgrund der allgemeinen Fortschritte in der Praxis der Lagerhaltung und des Vertriebs und vor allem aufgrund der neuen Direktive 2011/62/EU zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen, die die Erstellung von Guidelines zur Guten Vertriebspraxis vorsieht, bestand nun die dringende Notwendigkeit, die Leitlinien von 1994 zu revidieren. Deshalb veröffentlichte die EU-Kommission am 15. Juli 2011 einen entsprechenden Leitlinien-Entwurf zur öffentlichen Konsultation. Die Frist zur Einreichung von Kommentaren endet am 31. Dezember 2011.

In insgesamt 10 Kapiteln wird ein differenzierter Pflichten-katalog für Arzneimittel-Großhandelsbetriebe und Zwischenhändler bzw. Makler aufgestellt. Folgende Regelungen weichen von der bislang gültigen Leitlinie 94/C 63/03 ab bzw. sind neu:

- Im **Kapitel 1 – Qualitätsmanagement** werden umfangreiche Forderungen nach einem Qualitätsmanagementsystem formuliert. Ferner werden Regeln zum Management ausgelagerter Aktivitäten, zum Risikomanagement und zum Review durch das Senior Management aufgestellt.
- Das **Kapitel 2 – Personal** regelt die Aufgaben und Pflichten der Verantwortlichen Person und weiterem Schlüsselpersonal sowie die Vorschriften zu Personalschulung und Hygiene.
- Die Vorschriften zur Handhabung von Materialien im **Kapitel 3 – Gebäude und Ausrüstung** sind wesentlich differenzierter und schließen den Umgang mit kritischen Produkten wie radioaktiven Materialien oder leicht brennbaren Stoffen mit ein. Weitere Themen in diesem Kapitel sind: Temperatur- und Umgebungskontrolle, Ausrüstung, Computersysteme und Qualifizierung/Validierung. Die beiden letzten Themen fehlen in der bislang gültigen Leitlinie völlig.
- Anstelle von zwei Sätzen in der Leitlinie 94/C 63/03 nehmen die Regeln zur **Dokumentation im Kapitel 4** der neuen Leitlinienentwurf eine ganze Seite ein. Unter anderem wird die Pflicht zur Unterschrift auf Dokumenten, zur Archivierung für mindestens 5 Jahre sowie zur Präsenz eines SOP-Systems festgeschrieben.
- Das **Kapitel 5 – Betrieb** enthält genauere Vorschriften zur Qualifizierung von Lieferanten und Kunden, zur Lagerung, Absonderung und Vernichtung von Waren.

Unter anderem wird das „FIFO“-Prinzip („first in first out“) durch „FEFO“ („first expired first out“) ersetzt, was ohnehin schon gängige Praxis ist.

- Einen Absatz zur Informationspflicht des Händlers, wenn er gefälschte Arzneimittel entdeckt, findet man schon in der Leitlinie von 1994. Neu im **Kapitel 6 – Reklamationen, Retouren, mutmaßlich gefälschte Arzneimittel und Arzneimittel-Rückrufe** der revidierten Leitlinie ist die Verpflichtung des Händlers, „die Aufmerksamkeit seines Personals hinsichtlich des Risikos des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die Lieferkette zu erhöhen.“ Hinter dieser umständlichen und indirekten Formulierung steckt einfach die Aufforderung zu einer entsprechenden Schulung des Personals.
- Das Thema **Auftragsvergabe** wurde in der bisherigen Leitlinie nicht angesprochen und wird im **Kapitel 7** geregelt.
- Im **Kapitel 8 – Selbstinspektionen** wird die Einrichtung eines Selbstinspektionsprogramms gefordert. Ebenfalls neu ist, dass Audits im Rahmen dieses Programms auch von einer unabhängigen Drittorganisation durchgeführt werden können.
- Das **Kapitel 9 – Transport** enthält sehr detaillierte Bestimmungen und einige Neuerungen. Z.B. dürfen in einem Distributionszentrum die Waren maximal 24 Stunden lagern. Falls nach Ablauf dieser Frist kein Weitertransport erfolgt, gilt der entsprechende Raum als reguläres Lager und benötigt eine Großhandels-Betriebs-erlaubnis.
- Die Makler (Broker) wurden in der bisherigen Leitlinie nicht angesprochen. **Kapitel 10 – Besondere Vorschriften für Makler** des neuen Leitlinienentwurf enthält eine Klarstellung in Bezug auf die Tätigkeit des Maklers. Da er die Waren, die er an- und verkauft, nicht physisch handhabt, gelten die gebäudetechnischen Vorschriften nicht für ihn. Er muss jedoch ein Qualitätsmanagement unterhalten und ist verantwortlich für die adäquate Schulung seines Personals - auch im Hinblick auf das Problem der Arzneimittelfälschungen. Dieses Kapitel enthält auch eine Liste von SOPs, nach denen ein Zwischenhändler auf jeden Fall arbeiten muss.

Die Anforderungen der neuen GDP-Leitlinie sind umfassend und gehen zum Teil weit über diejenigen der bisher gültigen, meist sehr allgemein formulierten Vorschriften für Großhandelsbetriebe hinaus. Sie sind jedoch vor allem eine Konsequenz aus den Forderungen der neuen Arzneimittelfälschungs-Direktive.



# Optische Kontrolle von Parenteralia

Klaus Feuerhelm, Regierungspräsidium Tübingen\*

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung unterliegen einer Vielzahl von Kontrollen. Ein wesentlicher Aspekt ist die Kontrolle auf Partikel und Defekte der Primärverpackung. Allerdings sind in Bezug auf diese Kontrolle nach wie vor einige Fragen offen: Welche Form der optischen Kontrolle ist denn die richtige? Was ist bei Qualifizierung und Validierung zu beachten, was im täglichen Umgang mit dem System? Welche Anforderungen hat ein Inspektor an die Kontroll-Systeme? Außerdem, was muss man bei Schulung und OOS-Ergebnissen beachten, wie geht man mit Ausschuss und dem Grau-Anteil um? Diese und weitere Fragen wurden auf der Konferenz „Optische Kontrolle von Parenteralia“ im März in Düsseldorf diskutiert und beantwortet.

Eingeleitet wurde die Konferenz durch zwei Vorträge zu GMP-Vorgaben und Inspektionen sowie QS-Aspekte und Dokumentation. Die regulatorischen Anforderungen aus Arzneibüchern und dem EG-GMP-Leitfaden wurden beschrieben. Die Problematik der Arzneibuchanforderung „praktisch frei von Teilchen“ stand zur Diskussion. Die Schwierigkeit des fehlenden Grenzwertes für die Partikelgröße wurde herausgehoben.

Bei der Inspektion der optischen Kontrolle wurden zunächst die einzelnen Inspektionselemente vorgestellt. Hier wird mit den Räumlichkeiten zur visuellen Kontrolle die Inspektion meist eingeleitet. Danach wird man sich dann mit den drei möglichen Varianten der visuellen Kontrolle befassen (manuelle Prüfung, Prüfung am Halbautomaten oder Vollautomaten). Der Einstieg in die Inspektion erfolgt oft über die vorhandenen SOPs. In den SOPs sollten Regelungen zum Ablauf der optischen Kontrolle, Schulung und Requalifizierung des Prüfpersonals, Fehlerbeschreibung von Schlechtobjekten sowie Anforderungen und Umgang mit Testsets beschreiben sein. Danach wurde die Inspektion von Halbautomaten und Vollautomaten vorgestellt und auf Knackpunkte dieser Systeme verwiesen.

## Diskussionen um Prüfzeiten

Immer wieder zu Diskussionen bei Inspektionen führen die Prüfzeiten. Bei manuellen Kontrollen sind hier nach Arzneibuch insgesamt 10 Sekunden pro Objekt anzusetzen. Was gilt hier für Halbautomaten? Diese Prüfzeit kann am Halbautomaten sicherlich unterschritten werden. Es stellt sich hier nur die Frage, wie viel Prüfzeit zur Verfügung stehen sollte. Im Rahmen von Inspektionen wurden Prüfzeiten am Halbautomaten von zirka 1 bis 7 Sekunden pro Objekt berechnet. Prüfzeiten von weniger als 5 Sekunden pro Objekt am Halbautomaten werden als kritisch bewertet. Bei den Vollautomaten wurde zunächst darauf verwiesen, dass es sich um computergestützte Systeme handelt und somit EG-GMP Annex II zu beachten ist. Bei der Vali-

dierung eines Vollautomaten spielt der Vergleich mit dem manuellen System eine entscheidende Rolle. Für die Qualifizierung des Vollautomaten sollten Testsets mit repräsentativen Defekten zur Verfügung stehen. Die Konfiguration des Systems ist von besonderer Bedeutung und könnte durchaus auch als Teil der Prozessvalidierung betrachtet werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt der Qualifizierung und Validierung eines automatischen Inspektionssystems ist die Ermittlung der Wiederfindungsrate als Nachweis dafür, dass die Maschine reproduzierbare Ergebnisse liefert. Am Schluss der Qualifizierung steht dann der Vergleich Mensch – Maschine.

Im zweiten Teil des Vortrags ging es um QS-Aspekte und Dokumentation. Eingeleitet wurde dieser Teil durch die Anforderungen an den Arbeitsplatz und das Personal. Der Arbeitsplatz für visuelle Kontrollen wird im Europäischen Arzneibuch in der Monographie 2.9.20 beschrieben. Die Beschreibung der lichttechnischen Eigenschaften des Arbeitsplatzes im Europäischen Arzneibuch bedarf einer weiteren Interpretation. Verwendbar ist hier lediglich die Angabe der Beleuchtungsstärke (2000 bis 3750 Lux). In der Lichttechnik unterscheidet man in Bezug auf das erzeugte Licht zwischen tageslichtweißen, warmweißen und neutralweißen Leuchtmitteln. Die Angabe „Weißlichtquelle“ ist daher wenig spezifisch. Angaben zu den Messpunkten für die Beleuchtungsstärke fehlen. Die Nennung der Wattzahl (13 Watt) ist eigentlich nicht sinnvoll und gibt keine Hinweise auf die Eigenschaft des Leuchtmittels.

Von primärer Bedeutung für die Qualität der manuellen visuellen Kontrolle ist die Personalqualifizierung. Für die Erstqualifizierung und Requalifizierung sollten entsprechende Testsets zur Verfügung stehen. Sämtliche Qualifizierungsvorgaben sind in einer SOP zu beschreiben. Für das Bestehen von Qualifizierung und Requalifizierung sind Akzeptanzkriterien festzulegen.

Pausenregelungen für das Prüfpersonal sind von zentraler Bedeutung. Sie sind großzügig zu regeln und auf ihre Einhaltung ist zu achten. Einer der wichtigsten Parameter ist die psychologische Verfassung der Prüfer. Diese kann jedoch nicht erfasst werden.

Im Weiteren ging es um Defekte und Defektkategorien. Es sollten mindestens kritische und nicht-kritische Defekte unterschieden werden. Für die einzelnen Defekte ist die Festlegung von Akzeptanzkriterien erforderlich. Konsequenzen für die Überschreitung von Akzeptanzkriterien sind zu beschreiben (z.B. 100% Nachkontrolle bei Überschreitung von X% Defekten).

Testkits und Muster werden sowohl für die Personalqualifizierung als auch für die PQ bzw. Funktionsprüfung bei Vollautomaten benötigt. Diese Testkits und Muster können hergestellt werden und/oder aus der regulären Produktion stammen. Eine Dokumentation zu den Testsätzen sollte vorhanden sein. Testsets sollten regelmäßig auf ihre Eignung überprüft werden.

Die Ergebnisse der optischen Kontrolle fließen in die Chargendokumentation ein. Hier ist die Anzahl der Defekte und ihre Zugehörigkeit zur entsprechenden Defektklasse zu beschreiben. Welche Maßnahmen sind bei Überschreitung von Warn- und Aktionslimits zu treffen?

Zum Schluss ging es um die Frage, ob eine einmalige manuelle Kontrolle ausreicht. Insbesondere bei Japan-Ware hat sich gezeigt, dass hier in der Regel zwei Mal zu 100% geprüft wird. Eine einmalige manuelle 100%-Kontrolle garantiert normalerweise keine Freiheit von Schlechtobjekten im Gutanteil, entspricht aber den GMP-Vorgaben.

### Optische Kontrolle von Fertigspritzen

Ziel eines Projekts bei Novartis war es, einen Vollautomaten zur optischen Kontrolle von Fertigspritzen in die Produktionslinie für Fertigspritzen zu integrieren.

Wie Thomas Zinn, bei Novartis für die Herstellung von Fertigspritzen verantwortlich, beschrieb, wurden zur Umsetzung dieses Projekts drei Hersteller von Vollautomaten in Europa kontaktiert. Den Anlagenbauern wurden dazu 1 ml Fertigspritzen, die mit WFI befüllt waren zu Testzwecken zur Verfügung gestellt. Diese Testsets enthielten folgende Defektobjekte: Fehlfüllung, Defekt am Stopfen, Defekt am Glaskörper, Defekt an der Nadelschutzkappe. Das System soll von maximal zwei Personen bedienbar sein. Weitere Anforderungen waren die komplette Bilanzierung, die leichte Reinigbarkeit der Anlage und die Integration des Systems in das zentrale Leitsystem.

OQ und PQ wurden mit WFI-befüllten Fertigspritzen durchgeführt. Die Verwendung von WFI ist dann sinnvoll, wenn noch kein Produkt zur Verfügung steht.

Ziel eines Projekts bei Vet Pharma Friesoythe war der Ersatz der manuellen und halbautomatischen Kontrolle durch einen Vollautomaten (Brevetti K6 LVP) – wie Robert Rosito, Leiter von Qualifizierungsprojekten und zuständig für Konzeption und Optimierung von Maschinen und Prozessen, detailliert beschrieb. Die Bedeutung des Lastenheftes für ein solches Projekt wurde im Detail beschrieben. Angaben zur Größe der Objekte, Glasart und Glassorte sowie Inhalt der Vials (klar, farbig, wässrig, ölig) dürfen nicht fehlen. Innerhalb der spezifischen Anforderungen werden die Objektmängel beschrieben, die der Vollautomat erkennen soll. In die URS gehören zudem Hinweise auf das computergestützte System des Vollautomaten.

Wesentlich für die Qualifizierung und Validierung eines Vollautomaten sind die Testmuster für den Maschinenher-

steller. Die Testmuster enthalten Vials ohne Fehler mit definiertem Produkt. Daneben sollen Vials mit repräsentativen Defekten zur Verfügung gestellt werden. Für jedes Produkt wird ein Knapp-Test durchgeführt. Herr Rosito beschrieb ausführlich die Funktion der Maschine und wies auch auf Schwachstellen hin. So ist das System noch mit einer Halogenlampe bestückt, die alle 700 Stunden gewechselt werden muss. Hier wird angestrebt, auf LED-Technik umzusteigen.

Zur reibungslosen Implementierung des Systems wird auf eine entsprechende Mitarbeiterschulung verwiesen. Positiv zu bewerten ist eine Demo-Version der Software, die zur Schulung verwendet werden kann. Das von Herrn Rosito beschriebene System bietet 125 allgemeine Parameter und 122 Vision Parameter die entsprechend zu konfigurieren sind. Als hilfreich wird bei der Konfiguration die Unterstützung durch den Systemlieferanten angesehen.

Im Folgenden wurde die Inspektion der Objekte durch die einzelnen Kameras beschrieben. Insgesamt durchlaufen die zu prüfenden Objekte sechs Stationen. Die geprüften Objekte wurden in drei Ausläufen aussortiert:

- Akzeptierte Objekte
- Kosmetische Defekte
- Defekte mit Partikeln

Klassifiziert wurden drei Defektklassen: Critical, Major und Minor. Je nach Defektklasse wurden unterschiedliche AQL-Level zugewiesen.

Für die Qualifizierung wurden nur Testsets mit Produkt verwendet. Die verwendeten Defekte stammten entweder aus der Produktion oder wurden präpariert. Die im Rahmen der IQ, OQ und PQ erforderlichen Tätigkeiten wurden beschrieben und dabei die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Computervalidierung in die IQ und OQ integriert. Im Rahmen der Computervalidierung wurden unter anderem folgende Punkte berücksichtigt:

- Zugänglichkeit
- Audit Trail
- Back-up
- Bedienstruktur
- Parametergrenzen

Zur Durchführung der Prozessvalidierung wurde eine Produktionscharge manuell geprüft, danach getrennt die Gutobjekte und die Schlechtobjekte vom Vollautomaten. Bei den Gutobjekten wurden die von der Maschine als schlecht aussortierten Objekte erneut manuell nachgeprüft, bei den Schlechtobjekten die als gut aussortierten Objekte.

Herr Rosito gab außerdem wichtige Hinweise zum Routinebetrieb. Vor Produktionsbeginn wird das produktspezifische Testset überprüft. Am Ende der Routineprüfung werden die Ergebnisse dem Chargenprotokoll zugeführt. Die Inspektionsergebnisse werden chargenunabhängig gewertet, um Trends zu ermitteln.

Im letzten Teil seines Vortrags ging Herr Rosito auf die Qualität und Wirtschaftlichkeit von Vollautomaten ein. Für die Bewertung der Inspektionsqualität wurden insbesondere die Faktoren Wiederfindungsrate, nicht erkannte fehlerhafte Vials und als fehlerhaft aussortierte Vials genannt. Beim Vergleich Mensch – Maschine hat sich dann gezeigt, dass der Vollautomat dem Menschen überlegen ist. Die Wirtschaftlichkeit eines Vollautomaten hängt im Wesentlichen von der Zahl der zu prüfenden Objekte ab. Laut Herrn Rosito lohnt sich ein Vollautomat ab Stückzahlen über einer Million.

### Einsatz spezieller Systeme

In der automatischen optischen Kontrolle werden neben Vollautomaten zur Prüfung auf Partikel und sonstige Defekte auch noch spezielle Systeme wie Schwarzbrennererkennungssysteme verwendet. Dr. Bernd Ibscher, Leiter der Bulkproduktion und stellvertretender Leiter der Herstellung für sterile Arzneiformen bei Merckle stellte das dort genutzte System vor. Dabei ging er auf das Linienkonzept, die Testseterstellung, die Qualifizierung des Systems und Erfahrungen mit dem System ein. Die für die Schwarzbrennererkennung genutzte Bosch-Anlage ist in die Linie integriert. Die Prüfung erfolgt unmittelbar nach der Abfüllung und vor der Farbringcodierung. Ampullen mit Schwarzbrennern werden vom System erkannt und aussortiert.

Jede Ampulle wird durch insgesamt sechs Kameras geprüft. Die Beleuchtung erfolgt über LEDs. Die Ampullen werden im Gegensatz zu Vollautomaten für die Partikelprüfung nicht rotiert. Dr. Ibscher beschrieb die Herstellung der Testsets, die für die Qualifizierung des Systems benötigt wurden. Defekte können beispielsweise mit Hilfe eines Lasers eingebrennt werden. Daneben werden aber auch Defekte mit echten Schwarzbrennern für das Testset benutzt. Die Testampullen werden katalogisiert, staubfrei gelagert und alle sechs Monate überprüft.

Die Qualifizierung des Systems erfolgte nach den Vorgaben EG-GMP Annex 15. Die Funktionsqualifizierung wurde in mehrere Teile gesplittet. Im ersten Teil wurden allgemeine Punkte der Funktionsqualifizierung abgearbeitet wie Störungen und Alarmer, Audit Trail und Zugangskontrolle. Im Teil 2 der Funktionsqualifizierung wurden dann Formate und Glasfarben sowie die Reproduzierbarkeit der Inspektionsergebnisse geprüft. In der Funktionsqualifizierung 3 wurden die Akzeptanzkriterien beschrieben. Ziel war eine Erkennungsrate der Schlechtampullen von 100%. Des Weiteren wurden die Konfigurationsparameter ermittelt. In den nächsten Schritten der Funktionsqualifizierung wurden dann Testsets mit Gutampullen und Schlechtampullen geprüft. In der PQ wurde eine erste Produktionscharge mit 20000 Stück geprüft. Gut- und Schlechtobjekte wurden nachkontrolliert.

Dr. Ibscher wies auf die Probleme der unterschiedlichen Färbung von Braunglas hin. Diese hat Auswirkungen auf die Defekterkennung. Bei schwankendem Glasgrauwert ist die Binarisierungsschwelle anzupassen. Weitere Probleme be-

reiten die Grenzen der Erkennbarkeit. Dazu gehören beispielsweise versprengte Schwarzbrenner – also Schwarzbrenner, die aus mehreren kleinen Flecken bestehen.

Im Rahmen von Trendermittlungen werden einzelne Chargenergebnisse verglichen. Hier hat sich gezeigt, dass die Chargenergebnisse produktabhängig sind. Aus diesem Grund werden die Akzeptanzgrenzen produktbezogen festgelegt.

### Umgang mit False Rejects

Der Vortrag von Michael Lammel, F. Hoffmann La Roche, befasste sich mit dem Umgang mit False Rejects in der vollautomatischen Kontrolle von Parenteralia. Herr Lammel bezeichnete es als größte Herausforderung in der vollautomatischen Kontrolle, die False Reject Raten angemessen zu reduzieren. Offensichtlich werden Vollautomaten immer mehr dazu verwendet, eine schnelle „Vorsortierung“ durchzuführen.

Im Folgenden wurden Praxisansätze vorgestellt, um die False Reject Raten zu verringern. Als besonderes Problem wurden die Mikroblasen, die bei der Abfüllung schäumender Lösungen entstehen, beschrieben. Als mögliche Lösungsansätze wurden von Herrn Lammel die Optimierung von Füll-Nadel, Schlauch, Geschwindigkeit und Füllprozess angesprochen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist der Einfluss der Abfüllgeschwindigkeit. Hier war erkennbar, dass mit steigender Maschinengeschwindigkeit der Gutanteil abgenommen hat. Bei manchen Produkten kommt es zur Bildung nicht beweglicher Mikroblasen. Als Lösungsansatz wird hier die Anpassung der Inspektionsmaschine vorgeschlagen. Bei Lyophilisaten wurden aufgrund von Unterschieden beim Primärpackmittel (ungleiche Bodenradien) unterschiedliche False Reject Raten beobachtet. Die Primärpackmittel lagen jedoch innerhalb der Spezifikation. Unter Umständen wäre es angebracht, die Spezifikationsgrenzen enger zu setzen und Lieferantenwechsel zu vermeiden. Zur Reinspektion der Rejects wurde ein Gerät zur optimierten Partikeldetektion vorgeschlagen, in dem die Objekte ohne Zeitlimit einzeln betrachtet werden.

Statt fester Alarmlimite wird die Anwendung kontinuierlicher Trendingmethoden vorgeschlagen. Zusammenfassend wurde hervorgehoben, dass eine erfolgreiche False Reject Reduktion nicht nur auf die Inspektionslinie bezogen sein darf, sondern ganzheitlich Abfüllprozess, Primärpackmittel und Datenanalyse zu bewerten sind.

### Über den Autor:



Der Apotheker **Klaus Feuerhelm** ist pharmazeutischer Referent beim Regierungspräsidium Tübingen, zuständig für GMP-Inspektionen und Herstellerüberwachung.

### Veranstungstipp

- **Optische Kontrolleinrichtungen**  
29./30. November 2011, Mannheim

[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

# Kein alter Hut: Qualitätssicherung bei der mikrobiologischen Probenahme

Dr. Gero Beckmann, Institut Romeis\*

Vor das Labor haben die Götter die Probenahme und den Transport zur Untersuchungseinrichtung gestellt. Denn diese beeinflussen neben anderen Faktoren wesentlich die Ergebnisqualität mikrobiologischer Untersuchungen. Sie



sollten nicht planlos erfolgen, sondern eingebettet in einen rationalen Untersuchungsgang. Ziel einer sachgerechten



Probenahme ist, den mikrobiologischen (bei Lebensmitteln: auch den sensorischen Ausgangszustand) zu erhalten. Daher muss unbedingt vermieden werden, dass

- Kontaminationen bei der Probenahme stattfinden,
- Veränderung des Keimgehalts durch unsachgemäße Lagerung erfolgen und/oder
- Veränderung des strukturellen Zustands durch Einfrieren oder andere ungeeignete Verhaltensweisen erfolgen.

Der Aide Mémoires der ZLG<sup>1</sup> spiegelt dazu in Kapitel 7.3. die behördliche Sicht zum Musterzug wider:

## „7.3. Musterziehung

Das Verfahren der Musterziehung ist nicht notwendigerweise Bestandteil der analytischen Validierung.

Ein analytisches Ergebnis kann jedoch nur verlässlich sein, wenn die Probe repräsentativ ist. Die Entnahme von Prüfmustern

muss nach einer schriftlichen Anweisung erfolgen. Hierin sind die Art der Musterziehung sowie die Menge des Probenmaterials festzulegen.

Zu beachten ist bei der Musterziehung:

- Die Probenmenge muss in einem repräsentativen Verhältnis zur Chargengröße stehen.
- Die Art des Probenmaterials (mögliche Inhomogenität) muss berücksichtigt werden.
- Die Menge der Probe muss für die Analytik ausreichend sein.
- Bei der Probenziehung muss eine Kontaminationsgefahr möglichst ausgeschlossen werden (gilt sowohl für die Probe als auch für das Gebinde, das bei der Probenahme verletzt wurde).
- Gebinde, aus denen Proben entnommen wurden, müssen entsprechend gekennzeichnet werden.

Eine ausschließliche Zuordnung im Probenahmeprotokoll ist nur zulässig, wenn die betroffenen Gebinde eindeutig (z.B. über eine entsprechende Nummerierung) identifizierbar sind.“

Aber wie sieht der Alltag in unseren Kontrolllabors – insbesondere in den externen Prüflaboratorien – nicht selten aus? Es gelangen immer wieder ungeeignete Untersuchungsmaterialien auf den Tisch des Hauses: Z.B. ungekühlte Wasserproben, beschädigte Transportbehältnisse, eindeutig zu geringe und/oder nicht geeignete Untersuchungsmengen, fehlende oder mangelhaft ausgefüllte Probenbegleitscheine. Solche Materialien kommen übrigens gelegentlich auch von den Einsendern, bei denen man aufgrund des geforderten Niveaus in Verantwortungsabgrenzung, OOS, Change Management, CAPA, Risk Management, Audits etc. das nicht erwarten würde.

Halt, haben wir dafür nicht die einschlägigen Vereinbarungen vermittelt Verantwortungsabgrenzungsverträgen (VAVs) getroffen? Völlig richtig! Die meisten VAVs enthalten bei den Pflichten des Auftraggebers Formulierungen wie: „Der Auftraggeber trägt die Verantwortung für die sachgerechte Probenahme, die Entnahme und Einlagerung von Rückstellmustern nach § 7, § 18 und § 27 AMWHV sowie die Einsendung geeigneter Prüfmuster.“ Und: „Der Auftraggeber, vertreten durch die Sachkundige Person (QP), trägt die Letztverantwortlichkeit, um sicherzustellen,.....dass die Lager- und Transportbedingungen zum Auftragnehmer (Untersuchungseinrichtung) eingehalten werden.“ Wird das wirklich in jedem Fall mit Leben erfüllt?

Auch anlässlich von Validierungsstudien in pharmazeutischen Wasseraufbereitungssystemen wurden offenkundige



Fehler in der Probenahme angesprochen (PFÄFFLIN, 2000<sup>2</sup>). Erst nach einem Bündel von Maßnahmen (Anpassung der Probenahmestellen an die mobile Abnahmevorrichtung, Kürzung von Rohrstücken, sachgerechte Desinfektion der Ports etc.) konnten hier reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden.

Selbst wenn das Labor ein praktisches Verfahren z.B. nach der EN ISO 17025 etabliert hat, den Einsender/Kunden über offen liegende Fehler oder Versäumnisse bei der Probeneinsendung zu informieren, so zeigt die Erfahrung, dass das sanfte „Erziehen“ häufig ein zäher Kampf ist. Umso schwieriger und aufwändiger gestaltet es sich dann, ex post – wenn also das Kind schon in den Brunnen gefallen ist – eigentlich voraussehbar abweichende Ergebnisse zu invalidieren.

Vielleicht hilft in diesem Zusammenhang auch noch ein Blick über den Tellerrand hin zu einschlägigen Normen und Regelwerken:

*„Es ist wichtig, dass das Labor eine Probe erhält, die für die Produktcharge repräsentativ ist und während des Transports und der Lagerung nicht nachteilig beeinträchtigt oder verändert wurde.“ (DIN EN ISO 7218:2007<sup>3</sup>)*

Dabei kommt dem amtlichen Probenehmer eine besondere Verantwortung zu:

*„Der Probenehmer hat durch besondere Sorgfalt sicherzustellen, dass keine signifikante Veränderung bezüglich der zu untersuchenden Parameter der Probe erfolgt.“ (EU-Leitlinie zur amtlichen Probenahme)*

Hinsichtlich des Probenahmeplanes gibt das Europäische Arzneibuch in seiner 6. Ausgabe neuerdings (nach Wegfall des sog. 3-Stufen-Planes in 2.6.12.) zumindest für pflanzliche Drogen in Kapitel 2.8.20 „Pflanzliche Drogen: Probenahme und Probenvorbereitung“ Hinweise. Wenn z.B. nach optischer Begutachtung der Ware Inhomogenitäten der Keimbelastung zu erwarten sind, soll die Partie nach einem speziellen Schlüssel bemustert werden (siehe dort). Für die Prüfung auf Sterilität sind seit langem detaillierte Angaben zur Mindestprobenanzahl in Ph. Eur. 2.6.1. Prüfung auf Sterilität etabliert. Dort wird bei genauer Lektüre sogar der eigentliche Chargenbegriff aufgeweicht, weil explizit darauf verwiesen wird, diejenigen Teile einer Charge in die Prüfung mit einzubeziehen, die das größte Risiko für eine Kontamination aufweisen (aseptische Produktion: Anfang/Ende der Charge sowie nach signifikanten Eingriffen).

Es muss insgesamt appelliert werden, den Einfluss der sog. Präanalytik auf das Untersuchungsergebnis ernst zu nehmen. Wo sind weitere Informationen zu finden? Da sogar im einschlägigen „WALLHÄUBERS Praxis der Sterilisation, usf.“<sup>4</sup> Stichworteinträge zu „Probenahme“ fehlen, folgend einige praktische Hinweise.

### TIPPS für die Probenahme

Bei losen Untersuchungsgütern:

- Entnahme mit sterilen Gerätschaften (Löffel, Schaufeln,

Stechheber oder ggf. Portionierer)

- Probenmenge mind. 100 g je nach Untersuchungsziel
- pulverförmige Materialien: empfehlenswert sind kommerzielle Beutelsysteme mit steriler Einmalschaufel
- Kräuter, pflanzliche Drogen (Beutel-/Schaufelsysteme s.o., oder auch sterile Autoklavierbeutel mit 5-7 l Inhalt (diese bei Probenahme auf links drehen!) und anschließend verknoten
- bei flüssigen oder breiigen Material: Proben in sterilen verschließbaren Gefäßen wie z.B. sterile Weithalsflaschen, handelsübliche Urinbecher (senkrechte Lagerung und nur zu ¾ gefüllt) entnehmen, Kühlung bei 2-8 °C bei kühlpflichtigen Proben. Für Flüssigkeitsentnahme aus Fässern sind Vakuumpumpen-Systeme zweckmäßig.

### Wasserproben im GMP-Umfeld

Während die Europäische Pharmakopöe (wie auch andere Regelwerke wie die AMWHV) keine speziellen Vorgaben machen, wird man in der DIN EN ISO 19458:2006<sup>5</sup> fündig: Proben dürfen nicht eingefroren werden, da empfindliche Keime absterben, die Kühlung muss bei 2-8 °C erfolgen, Trinkwasserproben sollten möglichst am selben Tag geprüft werden. Eine Temperaturüberwachung bei längeren Transportzeiten als 8 Stunden wird empfohlen.

Die USP erlaubt bei Wasser für pharmazeutische Zwecke Prüfungen von ungekühlten Proben innerhalb von 2 Stunden nach Probenahme oder innerhalb von 12 Stunden, soweit bei 2-8 °C gekühlt. Falls entsprechende Validierungsstudien vorgelegt werden, können Probenansätze bis zu 48 Stunden nach der Probenahme erfolgen. Falls man solche Untersuchungen konzipiert, muss man die besonderen Eigenschaften vieler wasserständiger Mikroorganismen (reduzierte Nährstoffansprüche, metabolischer „Winterschlaf“ etc.) und deren Vielfalt berücksichtigen. Was dazu in technischen Wassersystemen bekannt ist, was aber auch noch beforscht werden muss, hat WEYANDT (2001)<sup>6</sup> eindrucksvoll zusammengestellt.

Für die betriebliche Eigenkontrolle von Trinkwasserproben (wie z.B. Sanitär- und Sozialräumen sowie Einrichtungen der Gemeinschaftsverpflegung – Betriebskantinen) sind besondere Vorgaben zu beachten (siehe folgende praxisnahe Anweisung zur Probenahme sowie SCHINDLER 2008<sup>7</sup>).

#### A. Sterile Gefäße

*Sterile Glasflaschen (ggf. sterile Kunststoffflaschen) mit einem Fassungsvermögen von mind. 250 ml Nennvolumen verwenden (werden meist von den externen Labors zur Verfügung gestellt). Flaschen erst unmittelbar vor der Probenahme leicht öffnen, ohne den Schraubdeckel abzudrehen.*

#### B. Probenahme am Entnahmehahn

*Grundsätzlich wird mit sauberen Händen gearbeitet. Rauchen und Essen sind einzustellen. Soll die Qualität des Wassers – wie im Leitungsnetz vorhanden – überprüft werden, werden vor der Entnahme Perlatoren oder andere abschraubbare Vorsätze entfernt. Danach wird Standwasser*

aus der Wasserleitung entfernt. Wasser 5 Minuten ablaufen lassen bis zur Temperaturkonstanz. Soll die Qualität des Wassers am „point of use“ bestimmt werden, erfolgt kein Vorlauf.

Nun wird der Wasserhahn mit einem Gasbrenner (wenn möglich: mit heißer Flamme) gründlich abgeflammt. Sollte das Abflammen technisch nicht möglich sein, muss dies auf dem Probenahmeprotokoll vermerkt werden. Der Entnahmehahn sollte dann gründlich mit Isopropanol, ggf. mit anderen Mitteln desinfiziert werden. Die Flasche wird so geöffnet, dass weder der Rand der Flasche noch die Innenseite des Deckels berührt wird. Bei moderat laufendem Wasser (Spritzen vermeiden) die Glasflasche – seitlich geneigt – unter den Wasserhahn halten, ohne ihn dabei zu touchieren. Sterilgefäß nicht ganz füllen. Darauf achten, dass die Mündung nicht berührt wird. Nicht in die Probe atmen oder sprechen. Die Flasche anschließend gut verschließen.

### C. Transport zum Labor

Die Wasserproben sollten lichtgeschützt und gekühlt noch am selben Tag ins Labor gebracht werden, da die Untersuchung innerhalb von 24 Stunden beginnen muss (Kühlung z.B. in handelsüblichen Kühlboxen mit Kühlakku oder elektrischer Kühlung (über Zigarettenanzünder im Kfz). Gefrieren unbedingt vermeiden.

Wichtiger Hinweis: Sollte das Untersuchungsergebnis in irgendeiner Weise für amtliche Zwecke benötigt werden, so ist z.B. lt. § 15 (4) Trinkwasser-Verordnung (TrinkwV 2001)<sup>8</sup> die Entnahme der Proben durch geschulte Probennehmer zwingend vorgeschrieben. Diese inhaltlich anspruchsvollen Kurse werden als zweitägiger Basiskurs bzw. eintägiger Auffrischkurs durch autorisierte Fortbildungseinrichtungen wie den Deutschen Verband Unabhängiger Prüflaboratorien (VUP e.V., Gießen) regelmäßig angeboten.

Schulung in allen tätigkeitsrelevanten Belangen ist eine Kernforderung von GMP (s. § 4 (1) AMWHV). Dieses gilt selbstredend auch für Probennehmer und Probennehmerinnen. Diese Trainings sollten immer ganz besonders praxisnah gestaltet werden, z.B. durch Einzelübungen vor Ort. Manche Zapfstelle erfordert akrobatischen Einsatz und nicht jede/r kann gleichzeitig Hahn, Gasbrenner und steriles Entnahmegefäß kontaminations- und unfallfrei bedie-

### Wichtige Angaben auf dem Probenbegleitschein/ Untersuchungsauftrag am Beispiel „Wasserproben“

- Name und Anschrift des Einsenders/
- Tel. Durch(!)wahl für Rückfragen, ggf. Mobil-Nr.
- Probenbezeichnung
- Art und Verwendung des Wassers
- Entnahmeort
- Hinweise auf außergewöhnliche Vorkommnisse
- Entnahme: Datum/Uhrzeit
- Probennehmer
- Ggf. Entnahmetemperatur
- Etwaige Wasserbehandlung

#### ▪ Untersuchungsauftrag

Parameter nach Trinkwasser-Verordnung  
(Keimzahl bei 20°C und 36°C, E. coli und Coliforme)

Sonstige: Keimzahl/Bioburden nach Pharm. Eur.

#### Zusatzuntersuchungen

- Clostridium perfringens
- Pseudomonaden
- Aeromonas spp.
- Legionellen (Untersuchungsmenge beachten)

▪ Sonderuntersuchung auf: .....

nen! Die häufigsten Fehler in der Probenahme-Praxis zeigen, dass offensichtlich nicht effektiv geschult wurde (BECKMANN 2008<sup>9</sup>). Daneben ist zu beobachten, dass der eigentlich nötige Input des externen Prüflabors in Form von In-House-Schulungen viel zu selten angeboten oder abgefragt wird.

Fatalerweise reißt damit die Qualitätskette („Probenahmestrategie – geeignete Probe – sachgerechte Probenahme – Transport zum Labor – sachgerechte Untersuchung – Zusammenführung der Ergebnisse – Consil/Diagnose - Maßnahme“) häufig schon am Anfang ab.

#### \*Über den Autor:



**Dr. Gero Beckmann** ist Leiter Hygiene und Beratung am Institut Romeis Bad Kissingen GmbH.

<sup>1</sup> Aide Mémoires 07121105 (2010): Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle; ZLG, Bonn, 06/2010

<sup>2</sup> Pfäfflin, A. (200): Validierung eines Erzeugungs- und Verteilungssystems für Wasser für Injektionszwecke und Gereinigtes Wasser; Pharm. Ind. 62, 223-230

<sup>3</sup> DIN EN ISO 7218:2007: Mikrobiologie von Lebensmitteln und Futtermitteln – Allgemeine Anforderungen und Leitlinien für mikrobiologische Untersuchungen Nr. 8.1 Probenahme. Beuth Verlag, Berlin-Wien-Zürich

<sup>4</sup> Kramer, A. u. O. Assadian (Hrsg.; 2008): WALLHÄUßERS Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York

<sup>5</sup> DIN EN ISO 19458:2006: Wasserbeschaffenheit – Probenahme für mikrobiologische Untersuchungen; Beuth Verlag, Berlin-Wien-Zürich

<sup>6</sup> Weyandt R.G. (2001): Mikrobiologische Aspekte von Reinst-

wasseranlagen in der Pharmaindustrie. Eine aktuelle Literaturbeurteilung; Pharm. Ind. 63, 1295-1317

<sup>7</sup> Schindler, P (2008): Entnahme und Transport von Proben. In: Feuerpfeil, I. u. K. Botzenhart (Hrsg.): Hygienisch-mikrobiologische Wasseruntersuchung in der Praxis.

<sup>8</sup> Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch. (Trinkwasserverordnung, TrinkwV 2001)

<sup>9</sup> Beckmann, G. (2008): Mikrobiologisches Monitoring von technischen Wassersystemen. In: Kudernatsch, H. (Hrsg.): Pharmawasser. Qualität, Anlagen, Produktion; Editio Cantor Verlag, Aulendorf

European Working Community for Food Inspection and Consumer Protection (EWFC, 2002): Leitlinie zur amtlichen Probenahme der europäischen Arbeitsgemeinschaft der Lebensmittelkontrolle und des Verbraucherschutzes, Nr. 3.1.3 United States Pharmacopeia 33-NF 28: <1231> Water for pharmaceutical purposes; Rockville, USA

# Evolution: Neuer Annex 11 unterstützt risikobasiertes Vorgehen

Yves Samson, Kereon\*

Nach drei Jahren Wartezeit wurde der neue Annex 11 zu den Europäischen GMPs am 12. Januar 2011 herausgegeben. Dieser Text steht in der Kontinuität der ersten Version und deckt den Lebenszyklus der Systeme vollständiger ab. Als wichtige Evolution – in der Linie von ICH Q9 – unterstützt und befürwortet dieser Text ein risikobasiertes Vorgehen.

## Ein Hintergrund von 20 Jahren Erfahrung

Der Ursprung dieser Revision des Annex 11 ist sehr wahrscheinlich bei der Entwicklung des PIC/S Leitfadens PI 011 zu suchen. In der Tat ist das Hauptziel dieses Dokuments, das ca. 10 Jahre nach der ersten Version des PI 011 im Jahr 2003 erschienen ist, Inspektoren (indirekt auch Anwendern – regulierter „Benutzer“<sup>1</sup> – sowie deren Lieferanten) verschiedene Hinweise zu geben, um sie bei der Überprüfung der Implementierung des Anhangs zu unterstützen. Zwischen 1992 und 2003 hat der Einsatz von computergestützten Systemen einen sehr starken Zuwachs erfahren. In derselben Zeit hat die Industrie unterschiedliche Vorgehen zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen entworfen.

## Hauptveränderungen

Der im Jahre 2008 publizierte Entwurf wurde durch die Pharmazeutische Industrie und deren Lieferanten umfassend kommentiert. Schließlich hat die Version 2011 des Annex 11 die Hauptpunkte der vorherigen Version übernommen und sie vertieft.

- Die Notwendigkeit, den Lebenszyklus – ab den Anforderungen bis zur Außerbetriebsetzung – zu meistern, ist jetzt eine explizite Anforderung. Dieses Prinzip wurde auch auf die Beherrschung von Prozessen ausgedehnt.
- Eine der wichtigsten Veränderungen ist, dass die IT-Infrastruktur, welche regulierte Prozesse unterstützt, „qualifiziert“ werden muss. Das heißt: die IT-Infrastruktur muss während des ganzen Lebenszyklus der unterstützenden Systeme unter Kontrolle stehen. Als solches ist diese Anforderung nicht gerade neu, da sie bereits implizit in der vorherigen Version des Annex 11 und weitgehend explizit im PIC/S Leitfaden PI 011, §17.3 stand.
  - Es ist auch festgelegt, dass interne IT-Organisationen analog zu externen Dienstleistern behandelt werden sollten. Dies betrifft insbesondere die Notwendigkeit, formelle Vereinbarungen bezüglich Dienstleistungen (Service Level Agreement – SLA) und Betrieb (Operation Level Agreement – OLA) von unterstützenden Applikationen und Systemen zu erstellen.
- Die Schlüsselprinzipien eines wissensbasierten Risiko-Managements sind von ICH Q9<sup>2</sup> abgeleitet und fokussieren auf die Patientensicherheit, die Produktqualität und die Datenintegrität. Das Management von Lieferanten und Dienstleistern verlässt sich ebenfalls auf ein konsistentes Risiko-Management. Obwohl solche Anforderungen nicht in die vorherige Version des Annex 11 gestellt wurden, waren sie bereits Bestandteil vom PI 011.
- Verschiedene Rollen, wie zum Beispiel der Systemeigner und der Prozesseigner, sind jetzt klar als Hauptaktoren der Konformität definiert. Selbst wenn diese Definition weniger detailliert als in GAMP® 5\*\* ist, sind die festgelegten Verantwortlichkeiten entscheidend.
- Im Rahmen eines risikobasierten Vorgehens könnte die Beteiligung der Lieferanten signifikant wirksam eingesetzt werden, so lange die Lieferanten konsistent bewertet worden sind.
  - Aus diesem Grund wird erwartet, dass „die Informationen zum Qualitätssystem und zu Audits von Software-Lieferanten und -Entwicklern den Inspektoren auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden“. [A11:3.4]
- Der Abschnitt über die Validierungsphase wurde signifikant erweitert.
  - Die Notwendigkeit, ein aktuelles Inventar der Systeme zu halten und zu pflegen, stand bereits im Annex 15 und wurde im PI 011 angepriesen. Diese Anforderung ist jetzt im Annex 11 unterstrichen.
  - Die Notwendigkeit, die Rückverfolgbarkeit der Anforderungen während des ganzen Lebenszyklus sicherzustellen, ist jetzt klar gefordert. Darüber hinaus wird erwartet, dass diese Rückverfolgbarkeit auf einer dokumentierten Risikobewertung der GxP-Tragweite basiert.
  - Für kritische Systeme wird erwartet, dass eine Systembeschreibung, welche die Systemkonfiguration, die Datenflüsse sowie die Sicherheitsmaßnahmen dokumentiert, verfügbar ist.
  - Es wird erwartet, dass der regulierte Anwender in der Lage ist, die Eignung der Testmethode zu belegen und die Testszenarien zu demonstrieren. Darüber hinaus werden jetzt automatisierte Tests akzeptiert, so lange die Eignung der Testtools und der Test-Umgebung dokumentiert sind.
    - ▷ Da automatisierte Testtools in der GAMP® Software-Kategorie I hineinpassen, ist ein mögliches Vorgehen, solche Tools unter Kontrolle zu halten, die Empfehlungen und Vorgehen aus dem GAMP® Leitfaden „IT Infrastructure Control and Compliance“ anzuwenden.
  - Wenn Daten in einem anderen Format konvertiert

<sup>1</sup> siehe PI 011, Fußnote 1

<sup>2</sup> Innerhalb der Europäischen GMP wurde ICH Q9 ursprünglich als Anhang 20 aufgestellt. Seit Februar 2011 sind Q9 sowie Q10 Bestandteil des neu geschaffenen Teil III der Europäischen GMP.



bzw. zwischen zwei Systemen übertragen werden müssen, sind solche Konvertierungen bzw. Übertragungen zu validieren und dabei die Daten auf Richtigkeit und Bedeutung zu prüfen.

- Die elektronische Unterschrift wird jetzt offiziell anerkannt, ohne dabei ausdrücklich Pflicht zu werden.
- Die Anforderungen bezüglich der Betriebsphase beruhen weitgehend auf einer guten Geschäfts- und Betriebs-Praxis. Solche Anforderungen wurden bereits weitgehend in der vorherigen Version des Annex 11 erwähnt. Dennoch wurden einige dieser Anforderungen mit wesentlich mehr Details in der neuen Version festgehalten.
- Die Anforderungen zur Betriebsphase decken die folgenden Themen ab:
  - ▷ Prüfung der Daten und der Richtigkeit
  - ▷ Datenspeicherung
  - ▷ Ausdrucke
  - ▷ Audit Trails
  - ▷ Änderungs- und Konfigurationsmanagement
  - ▷ Sicherheit
  - ▷ Vorfallmanagement
  - ▷ Kontinuität des Geschäftsbetriebs
  - ▷ Archivierung
- Zusätzlich zu den Paragraphen 23 und 45 vom Annex 15 – welche die Notwendigkeit einer formellen periodischen Evaluation fordern – wiederholt der neue Annex 11 diese Anforderung für die computergestützten Systeme ausdrücklich.

### Auswirkungen

Ohne eine Revolution darzustellen, hat die neue Version des Annex 11 einige Auswirkungen, zum Beispiel:

1. Konformitätsentscheidungen, die auf Ergebnisse der Risiko-Management-Aktivitäten basieren, müssen begründet werden. Diese Erwartung – bereits im PI 011 gestellt – ist jetzt eine regulatorische Anforderung geworden. Dies bedeutet, dass Risiko-Management-Aktivitäten konsistent und rigoros durchgeführt werden müssen.
2. Die Bedingung, um von einem wirksamen Einsatz der Lieferantenbeteiligung zu profitieren, ist, dass rigorose Prozesse zur Bewertung und Auswahl der Lieferanten existieren. Gleichzeitig wird Transparenz gegenüber den Inspektoren erwartet (und ist notwendig), siehe §3.4.
3. Wie bereits in der vorherigen Version des Annex 11 gefordert, ist für kritische Systeme der Bedarf für eine selbstständige Detailbeschreibung – nicht nur im Validierungsplan oder in den URS eingebettet – bestätigt. Es ist zu merken, dass ein solches Dokument gemäß den Empfehlungen aus dem Anhang D6 von GAMP<sup>®</sup>5 einfach vorbereitet werden kann.
4. Die jährliche Überarbeitung des Validierungs-Masterplans (VMP) bietet eine sehr gute Gelegenheit, das Inventar der Systeme aufzudatieren.
5. Die unterstützenden Prozesse der Betriebsphase – bereits in der vorherigen Version des Annex 11 erwähnt – sind klar festgesetzt. Darüber hinaus ver-

stärkt die Anforderung zur periodischen Evaluierung die Wichtigkeit dieser unterstützenden Prozesse.

### Annex 11 vs. 21 CFR 11 : Unterschiede und Gemeinsamkeiten

Der Annex 11 und 21 CFR 11 sind innerhalb des jeweiligen regulatorischen Kontextes unterschiedlich positioniert. Während 21 CFR 11 sich auf die Implementierung und die Verwendung von elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriften innerhalb des GxP-Umfeldes – wie vom „Predicate Rules“ definiert – beschränkt, fokussiert der Annex 11 auf die Verwendung von computergestützten Systemen in der GMP-Umgebung.

Demzufolge sind die Hauptanforderungen zu dem System-Lebenszyklus (bis zur Außerbetriebsetzung), dem Lieferanten-Management sowie zu den Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten, wie im Annex 11 definiert, im 21 CFR 11 im Paragraph 11.10(a) zusammengefasst. Dieser Paragraph legt fest, dass die Validierung von computergestützten Systemen eine notwendige und unvermeidliche Anforderung zur elektronischen Konformität ist. Zusätzlich stellt das revidierte Kapitel 4 umfassendere und strengere Anforderungen an die Dokumentation als 21 CFR 11.

Die Erscheinung der elektronischen Unterschrift ist nicht identisch in den beiden Texten definiert. 21 CFR 11 legt die „Bedeutung der Unterschrift“ als Bestandteil der Unterschrift fest. Seinerseits legt Annex 11 diese Anforderung implizit fest, da die Unterschriftenbedeutung in allen Fällen eine Anforderung zur GxP-Dokumentation ist und bereits in den Kapiteln 1 und 4 enthalten ist. Außer für die Chargenfreigabe, die separat im Annex 11 angesprochen ist, hat eine elektronische Unterschrift „im Innenverhältnis eines Unternehmens die gleiche Bedeutung wie eine handschriftliche Unterschrift<sup>3</sup>“. Innerhalb eines zur Europäischen Union unterschiedlichen rechtlichen Kontextes (siehe 1999/93/EC und 2000/31/EC) stellt 21 CFR 11 die elektronische Unterschrift als „verbindliches rechtliches Äquivalent“ zur handschriftlichen Unterschrift.

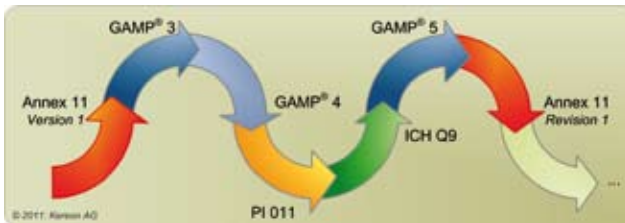
Nichtsdestotrotz legen die beiden Texte das Prinzip einer dauerhaften und nicht veränderbaren Zugehörigkeit der elektronischen Unterschrift zur unterschriebenen Aufzeichnung als eine grundlegende und unvermeidbare regulatorische Anforderung fest.

Der Annex 11 verlangt nicht, dass Organisationen eine Deklaration zur Verwendung von elektronischen Unterschriften für GxP-Aktivitäten an die Behörde schicken. Ebenfalls verlangt der Annex 11 nicht, dass Personen, die elektronisch unterschreiben, eine Abklärung zum Einsatz von elektronischen Unterschriften abgeben.

### Übereinstimmungen und zukünftige Entwicklungen

Diese Revision des Annex 11 – sowie des Kapitels 4 der Europäischen GMP – ist das Ergebnis eines 20 Jahre langen iterativen Prozesses, siehe Abbildung 1.

<sup>3</sup> Die Formulierung dieser Anforderung ist besonders wichtig, da sie eine eingeschränktere und pragmatischere Definition der elektronischen Unterschrift festlegt, als in den Europäischen Richtlinien 1999/93/EC und 2000/31/EC definiert.



Basierend auf einem kontinuierlichen und wertvollen Erfahrungsaustausch zwischen Regulatoren und Industrie ermöglicht dieser Prozess, ein anspruchsvolles und konsistentes sowie an die Kritikalität der jeweiligen Prozesse angemessenes Vorgehen zur elektronischen Konformität festzulegen.

Die Konvergenz zwischen regulatorischen Anforderungen und Industrie-Leitfäden – zum Beispiel die GAMP®-Leitfäden – definiert eine stabile regulatorische Grundlage, die der pharmazeutischen Industrie und ihren Lieferanten erlaubt, ein kosteneffektives und wirksames Konformitätsvorgehen aufzubauen.

Die nächste Version vom PIC/S-Leitfaden PI 011 sollte den Regulatoren die Gelegenheit geben, Tragweite und Ausdeh-

nung von verschiedenen Anforderungen zu präzisieren sowie das erwartete Niveau von Kontrollen und Implementierungsdetails anzugeben. Im Vergleich zum Entwurf, der im Jahr 2008 zum Kommentieren publiziert worden ist, stellt die neue Revision des Annex 11 vom Januar 2011 sowohl eine Rückkehr zum Ursprung als auch eine signifikante Evolution hinsichtlich des Konformitätsreifegrades dar.

#### \*Über den Autor:



**Yves Samson**, Gründer und Director der Kereon AG in Basel, beschäftigt sich seit 1992 mit der Validierung von Computer-Systemen. Er ist Editor der Französischen Fassung von GAMP® 4 und GAMP® 5 und hat im Februar 2011 eine „inoffizielle Französische Version“ des neuen Annex 11 erstellt und herausgegeben. Er ist auch Mitgründer und Chair von GAMP Francophone sowie Mitglied des GAMP Europäischen Steering Komitees.

#### Veranstungstipp

- **4. Offizielle GAMP®5-Konferenz**  
6./7. Dezember 2011, Düsseldorf/Neuss

[www.gamp-dach.de](http://www.gamp-dach.de)

\*\* GAMP ist ein Trademark der ISPE – [www.ispe.org/gamp](http://www.ispe.org/gamp)

## cGMP-Compliance Fragen an Behörden- und Industrievertreter

# Questions & Answers

In regelmäßigen Abständen beantworten Experten aus Behörden und Industrie Fragen, die häufig im Rahmen von Veranstaltungen gestellt werden – dieses Mal finden Sie in der Serie Fragen an verschiedene Referenten der Computervalidierungs-Konferenz zum Thema Annex 11.

## Ausgabe VIII: Annex 11 (Teil I)\*

Zusammengestellt von **Dr. Andreas Mangel, CONCEPT HEIDELBERG**

Seit dem 30. Juni 2011 müssen die Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens Annex 11 „Computerised Systems“ von der Industrie umgesetzt sein. Entsprechend viele Fragen zu den 17 Kapiteln des neuen Annex 11 mussten sowohl Behörden- als auch Industrievertreter während der Computer-

validierungs-Konferenz am 8./9. Juni 2011 in Mannheim beantworten. Nachfolgend finden Sie die Fragen und Antworten zu einzelnen Kapiteln – weitere Q&As wurden in den Ausgaben des GMP Newsletter veröffentlicht.

## Kapitel 4 – Validierung

Referenten:

- Dr. Arno Terhechte, Bezirksregierung Münster
- Eberhard Kwiatkowski, Bayer Health Care

4.1 Die Validierungsdokumentation und Berichte sollten die maßgeblichen Phasen des Lebenszyklus abbilden. Hersteller sollten in der Lage sein, ihre Standards, Pläne, Akzeptanzkriterien, Vorgehensweisen und Aufzeichnungen basierend auf ihrer Risikobewertung zu begründen.

4.2 Die Validierungsdokumentation sollte, sofern zutreffend, Aufzeichnungen im Rahmen der Änderungskontrolle und Berichte über alle während der Validierung beobachteten Abweichungen beinhalten.

4.3 Eine aktuelle Liste aller maßgeblichen Systeme und ihrer GMP-Funktionen (Inventar) sollte zur Verfügung stehen. Für kritische Systeme sollte eine aktuelle Systembeschreibung vorliegen, welche die technische und logische Anordnung, den Datenfluss sowie Schnittstellen zu anderen Systemen oder Prozessen, sämtliche Hard- und Softwarevoraussetzungen und die Sicherheitsmaßnahmen detailliert wiedergibt.

4.4 Die Benutzeranforderungen sollten die erforderlichen Funktionen des computergestützten Systems beschreiben und auf einer dokumentierten Risikobewertung sowie einer Betrachtung der möglichen Auswirkungen auf das GMP System basieren. Die Benutzeranforderungen sollten über den Lebenszyklus verfolgbar sein.

4.5 Der Nutzer im regulierten Umfeld sollte alle erforderlichen Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass das System in Übereinstimmung mit einem geeigneten Qualitätsmanagementsystem entwickelt wurde. Der Lieferant sollte angemessen bewertet werden.

4.6 Für die Validierung maßgeschneiderter Systeme oder für den Kunden spezifisch angepasster computergestützter Systeme sollte ein Verfahren vorliegen, das die formelle Bewertung und Berichterstellung zu Qualitäts- und Leistungsmerkmalen während aller Abschnitte des Lebenszyklus des Systems gewährleistet.

4.7 Die Eignung von Testmethoden und Testszenarien sollte nachgewiesen werden. Insbesondere Grenzwerte für System-/Prozessparameter, Datengrenzen und die Fehlerbehandlung sollten betrachtet werden. Für automatisierte Testwerkzeuge und Testumgebungen sollte eine dokumentierte Bewertung ihrer Eignung vorliegen.

4.8 Werden Daten in ein anderes Datenformat oder System überführt, sollte im Rahmen der Validierung geprüft werden, dass der Wert und/oder die Bedeutung der Daten im Rahmen dieses Migrationsprozesses nicht verändert werden.

*Was ist die Definition von „relevanten Systemen“?*

Inventar: Relevante / maßgebliche Systeme sind solche, die eingesetzt werden, um GMP-Anforderungen umzusetzen oder zu unterstützen. Diese Systeme können im Rahmen einer Risikoanalyse (auch unterstützt durch einen Fragenkatalog) identifiziert werden.

*Gibt es eine Definition von „critical“?*

Nein, es gibt aber einen Hinweis in Annex 11, Kapitel 1. Kritische Systeme sind solche, die direkt oder indirekt Einfluss auf die Patientensicherheit, die Produktionsqualität oder die Datenintegrität haben.

*Wie genau müssen in der Inventarliste GMP-Funktionalitäten beschrieben sein?*

Nur GMP-relevant – ja/nein. In der Inventarliste reicht eine Beschreibung der grundsätzlichen Funktionen, z.B. Datenarchivierung, Stücklistenverwaltung, etc. Detaillierte Informationen findet man in der Systembeschreibung.

*Wie kann die URS auf Basis einer Risikoanalyse erstellt werden, wenn diese doch eine URS als Voraussetzung braucht?*

URS und Risikoanalyse sind zwei Elemente im Rahmen der Validierung computergestützter Systems, die eng miteinander verzahnt sind. Anforderungen können sich aus einer Risikobetrachtung ergeben, andererseits kann man auf Basis von Benutzeranforderungen über die Beurteilung von Risiken zu funktionalen Lösungen kommen.

*Data flows – sind hier auch systeminterne Schnittstellen gemeint (z.B. in ERP-Systemen die Schnittstellen zwischen verschiedenen Modulen)?*

Auch systeminterne Schnittstellen sind darzustellen, da auch hier systemintern Datenformate geändert werden können.

*Müssen alle User requirements traceable sein oder nur die als GMP-relevant eingestuft?*

User Requirements, insbesondere die Requirements, die als GxP-kritisch eingestuft sind, sollten traceable sein, um zu beurteilen, ob das Computerised System geeignet (fit for purpose) ist.

*Welche „Level Of Control“ werden beim Einsatz von automatisierten Testtools erwartet?*

Der „Level of Control“ ergibt sich aus der Kritikalität des getesteten Systems und der Art der verwendeten Test-Tools. Eine vollständige Validierung wird nicht grundsätzlich erwartet.

*Wie sollten Test-Skripts und Test-Ergebnisse aussehen, damit sie von Inspektoren akzeptiert werden?*

Test Scripts sollten eine Spezifikation (erwartetes Ergebnis) und eine Beschreibung (Testdurchführung) enthalten. Das Testergebnis sollte darstellen, ob die Spezifikationen erfüllt werden. Nicht bestandene Tests sind zu bewerten.

## Kapitel 5 – Daten

Referenten:

- Karl-Heinz Menges, Regierungspräsidium Darmstadt
- Sieghard Wagner, Chemingeering Business Design

Um Risiken zu minimieren, sollten Computergestützte Systeme, die Daten elektronisch mit anderen Systemen austauschen, geeignete Kontrollmechanismen für die kor-



rekte und sichere Eingabe und Verarbeitung der Daten enthalten.

*Welche Kontrollmechanismen (z.B. MD 5) werden erwartet?*

Die Kontrollmechanismen sollten für den jeweiligen Prozess, das jeweilige System geeignet sein. Es sind diejenigen zu wählen, die das Risiko angemessen minimieren.

*Sollten besondere Dateiformate (z.B. XML) bevorzugt werden?*

Nein, Anhang I I macht keine Vorgaben zum Datenformat.

*Warum werden „Kontrollmechanismen (built-in checks)“ für die elektronische Schnittstelle gefordert, wenn die Schnittstelle validiert wurde?*

Die Frage ist so nicht zu beantworten. Die „built in checks“ von Daten werden im Rahmen der Validierung getestet. Problematisch können Änderungen in einem System sein, die Daten betreffen, die über diese Schnittstelle übertragen werden.

## Kapitel 6 – Prüfung und Richtigkeit

Referenten:

- Karl-Heinz Menges, Regierungspräsidium Darmstadt
- Sieghard Wagner, Chemingeering Business Design

Werden kritische Daten manuell eingegeben, sollte die Richtigkeit dieser Dateneingabe durch eine zusätzliche Prüfung abgesichert werden. Diese zusätzliche Prüfung kann durch einen zweiten Anwender oder mit Hilfe einer validierten elektronischen Methode erfolgen. Die Kritikalität und möglichen Folgen fehlerhafter oder inkorrekt eingegebener Daten für das System sollte im Risikomanagement berücksichtigt sein.

*Inwieweit ist die fehlerhaften Eingabe von Daten in der Validierung zu überprüfen?*

Abhängig davon, wie kritisch die Eingabe ist. Sofern die Eingabe kritischer Daten statt durch einen zweiten Bediener durch eine validierte elektronische Methode überprüft wird, sollte bei der Validierung betrachtet werden, ob fehlerhafte Eingaben sicher erkannt werden.

*Wie gehen die Inspektoren mit der Risikobetrachtung um, wenn ein Restrisiko bei der Überprüfung bleibt?*

ICH Q9 macht klar, dass es immer Restrisiken geben wird. Welche Restrisiken akzeptabel sind, hängt von dem potentiellen Einfluss auf Patienten ab. Das Restrisiko ist grundsätzlich nicht das Problem, möglicherweise aber die Höhe des Restrisikos.

## Kapitel 7 – Datenspeicherung

Referenten:

- Karl-Heinz Menges, Regierungspräsidium Darmstadt
- Sieghard Wagner, Chemingeering Business Design

7.1 Daten sollten durch physikalische und elektronische Maßnahmen vor Beschädigung geschützt werden. Die Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Richtigkeit gespeicherter Daten sollten geprüft werden. Der Zugriff auf Daten sollte wäh-

rend des gesamten Aufbewahrungszeitraums gewährleistet sein.

7.2 Es sollten regelmäßige Sicherungskopien aller maßgeblichen Daten erstellt werden. Die Integrität und Richtigkeit der gesicherten Daten sowie die Möglichkeit der Datenwiederherstellung sollten während der Validierung geprüft und regelmäßig überwacht werden.

*Wie oft sollten Lesbarkeit und Zugriffsmöglichkeiten von Daten überprüft werden?*

Die Periode ist abhängig vom Risiko festzulegen. Die Lesbarkeit der Daten sollte direkt nach dem Kopieren und danach in Abhängigkeit vom verwendeten Medium überprüft werden.

*Welche Ansprüche werden an den physikalischen Schutz gestellt?*

Der physikalische Schutz muss dem Risiko angemessen sein. Der physikalische Schutz beinhaltet neben der Sicherung von Datenträgern vor dem Zugriff von Unbefugten auch die Umwelteinflüsse, die Einfluss auf den jeweiligen Datenträger haben. Eine DVD sollte man nicht in die Sonne legen, bei einer Festplatte wird das eher unproblematisch sein.

## Kapitel 8 – Ausdrücke

Referenten:

- Karl-Heinz Menges, Regierungspräsidium Darmstadt
- Sieghard Wagner, Chemingeering Business Design

8.1 Es sollte möglich sein, verständliche Ausdrücke von elektronisch gespeicherten Daten zu erhalten.

8.2 Von Protokollen, die zur Chargenfreigabe herangezogen werden, sollten Ausdrücke erstellbar sein, die eine Veränderung der Daten seit Ersteingabe erkennen lassen.

*Werden dezidiert Papirusdrucke verlangt oder reichen nicht auch elektronische Dokumente?*

Es sind dezidiert Papirusdrucke erforderlich.

*Was unterscheidet „verständliche“ Ausdrücke von normalen Ausdrücken?*

Mit „verständlich“ wird ausgedrückt, dass neben den eigentlichen Werten auch die Einheiten und der jeweilige Kontext aus dem Ausdruck hervorgehen.

\*Weitere Q&As zum Annex I I finden Sie in der kommenden Ausgabe des GMP Journals sowie in verschiedenen GMP Newslettern.

## GMP Journal – Vorschau Ausgabe 2 I

### Oktober/November 201 I:

Das GMP Journal erscheint 1/4 jährlich – für die kommende Ausgabe sind u.a. folgende Themen geplant:

- > Europäische GMP-Konferenz
- > Pharma-Kongress

# GMP Handbücher • GMP Regelwerke • GMP Checklisten



## FDA Navigator mit Warning Letters Report Handbuch + CD ROM

Preis: € 399,-

Mit jährlichem Update der Guidelines-CD inkl. Warning Letters Report zum Preis von € 199,-

Anzahl

Ja  Nein



## FDA cGMP Guide

21 CFR 210/211 cGMP Guide in Englisch. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 40 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



## EU-GMP-Leitfaden inkl. Annexe 1-19

NEU: Kapitel 4 und Anhang 11 in Deutsch. Ergänzt durch den neuen Part III, Annex 13, Drafts der Chapters 1, 2, 5 und 7 (alles in Englisch). (Stand Sept. 2011)

Paperback im praktischen Format 14 x 15 cm.

Preis: € 25,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 23,-/Stck.

Anzahl



## 15. AMG

Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist.

Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 238 Seiten

Preis: € 28,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 20,-/Stck.

Anzahl



## AMWHV mit amtlichem Kommentar

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV, Ausfertigungsdatum: 03.11.2006, geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 117 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



## FDA Aseptic Guide inkl. der deutschen Übersetzung

Vollständiger Text der FDA Guidance for Industry „Sterile Drugs produced by Aseptic Processing“. Deutsche Übersetzung, u.a. von Klaus Haberer, Mitglied der PDA Task Force zur Kommentierung der FDA Guidance.

Paperback im praktischen Format DIN A 5, Umfang: 62 Seiten

Preis: € 99,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 89,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 79,-/Stck.

Anzahl



## ICH Q7 GMP für Wirkstoffe

mit Side-by-Side Gegenüberstellung und APICs How-to-do Document. Vollständiger Text der ICH Q7 GMP for APIs und Gegenüberstellung der Interpretation des Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm

Preis: € 49,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 44,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 39,-/Stck.

Anzahl



## Checkliste FDA cGMP Guide (21 CFR 210/211)

Checkliste in **Deutsch und Englisch**, Umfang ca. 70 Seiten, inkl. Verweis auf die CFR-Paragraphen. Auf CD-ROM im PDF-Format (Diese Checkliste ist Bestandteil der FDA Navigator CD)

Preis: € 25,-

Anzahl



## Checkliste EU-GMP-Leitfaden

Checkliste in Deutsch, Umfang ca. 30 Seiten. Auf CD-ROM im PDF-Format

Preis: € 20,-

Anzahl

Wir bestellen hiermit verbindlich obige Artikel:

\_\_\_\_\_  
Titel, Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Abteilung

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

\_\_\_\_\_  
Telefon/Fax

\_\_\_\_\_  
E-Mail

Bitte senden Sie die Bestellung an: CONCEPT HEIDELBERG GmbH • Rischerstraße 8 • 69123 Heidelberg • Tel. (06221) 84 44-0 • Fax (06221) 84 44-34