Normen als Qualitätssicherungswerkzeug

DIN EN ISO

- DIN: Deutsches Institut für Normung e.V. (www.din.de)
  - nationales Normensystem über Maße, Verfahren
    - DIN A4, DIN A5, DIN C5
    - DIN 66141: Auswertung der Siebanalyse (RRSB-Netz)
- EN: Europäische Normen (www.cen.eu)
  - Übernahme der europäischen Norm in das nationale Normensystem
    - DIN EN 15823: Blindenschrift auf AM-Packung (Normungsprojekt)
  - Methode zur nationalen Deregulation
- ISO: Internationale Standardization Organization (www.iso.org)
  - 156 nationale Mitglieder
  - 3000 technical bodies (Behörden, Gesellschaften) – 50 000 Experten
  - pro Tag ca. 100 Meetings
  - 1200 neue Standards pro Jahr (40 % Revisionen, 60 % neue)

Qualitätssicherungsstandards

Internationale Normen

- DIN EN ISO 9000 - Familie
  - Keine technische Norm
  - Richtlinie zur Qualitätssicherung
  - Branchenneutral
  - aktuell: 9000, 9001, 9004
    - ISO 9001:2008
  - obsolet: 9002, 9003 (nur noch für Medizintechnik gültig)
- DIN EN ISO 14000 - Familie
  - Richtlinie über Umweltschutz

ISO 9000

Grundlagen und Grundbegriffe

- 4 Teile
- Teil 1 erläutert grundsätzliche Konzepte
  - Gibt Anleitung für die Auswahl der Normen
- Teil 2 Anleitung der Nutzung von ISO 9001-9003

Prinzipien des Qualitätsmanagements

die 8 Grundprinzipien (ISO 9000)

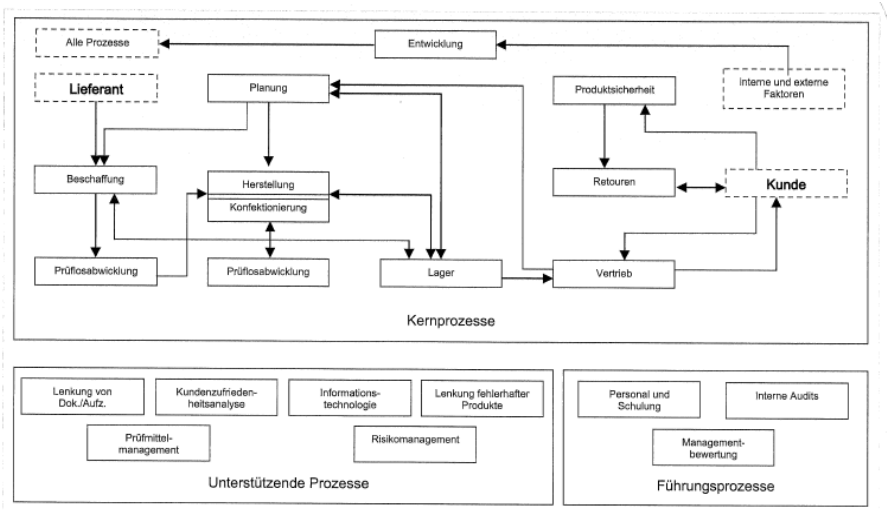
- 1: Kundenorientierung
  - der Kunde ist König.....
    - Erkennen der Bedürfnisse des Kunden
    - Ausrichtung des Unternehmens
    - Ausgleich zwischen Interessen: Kunde vs Shareholder
- 2: Leadership - Führung
  - klare Struktur der Unternehmung
    - vermeidet Mißverständnis zwischen Ebenen
    - Unternehmensziele erkennbar
    - sichert die Bedürfnisse der Mitarbeiter
- 3: Einbeziehung aller Beteiligten
  - alle Mitarbeiter sind Bestandteil des Systems
    - Verständnis, Erfahrungsaustausch, Akzeptanz

Prinzipien des Qualitätsmanagements

die 8 Grundprinzipien (ISO 9000)

- 4: Prozessorientierter Ansatz
  - Mittel und Tätigkeiten werden als ein Prozess geleitet und gelenkt
  - dadurch effiziente Erreichung der Ziele
- 5: Systemorientierter Managementansatz
  - Erkennen, Verstehen, Leiten und Lenken der Prozesse, die in Wechselwirkungen stehen, macht die Organisation wirksamer und effizienter
- 6: Ständige Verbesserung
  - ...ist ein permanentes Ziel der Organisation

Prozesslandkarte



Prinzipien des Qualitätsmanagements

die 8 Grundprinzipien (ISO 9000)

- 7: Sachlicher Ansatz zur Entscheidungsfindung
  - Wirksame Entscheidungen durch logische und intuitive Analyse von Daten und Informationen
- 8: Lieferantenbeziehungen zum gegenseitigen Nutzen
  - Beziehungen zwischen Organisation und Lieferanten, um die Fähigkeiten, Werte zu schaffen, zum gegenseitigen Nutzen zu steigern

ISO 9001

Anforderungen an Qualitätsmanagement

- Qualitätsmanagementsysteme; Modell zur Qualitätssicherung/QM-Darlegung in Design, Entwicklung, Produktion, Montage und Wartung
  - Enthält Anforderungen für Qualitätselemente Forschung und Entwicklung, Beschaffung von Ausgangsmaterialien einschließlich Verpackung, Herstellung, Verpackung, Prüfung, Lagerung, Versand und Wartung
- **Qualitätshandbuch**
- Einhaltung durch Zertifizierung nachgewiesen
  - Rezertifizierung erforderlich (teilweise jährlich!)

aber: It is stressed that ISO 9001 requires (and always has required) a *"Documented quality management system"*, and not a *"system of documents"*.

ISO 9001

Qualitätssicherungsrichtlinie

- Teil 1: Produktcharakterisierung
  - Arzneimittel, Auto, Dienstleistung, Vertriebsweg, Herstellverfahren etc.
  - kann je nach Produkt auch nur teilweise gültig sein!
- Teil 2: Qualitätssicherungssystem
- Teil 3: Verantwortlichkeiten
- Teil 4: Resourcenmanagement
- Teil 5: Qualitätsnachweis, -verbesserung
- 2-5 immer gültig!

Zertifizierung

Nachweis der Normeinhaltung

- Bestätigt, dass ein der ISO 9001 entsprechendes Qualitätsmanagementsystem existiert
- Zertifizierung nur nach ISO 9001 möglich
  - Medizintechnik auch noch nach 9003
- Kein unbedingter Einhaltungsnachweis!
- Für Arzneimittelhersteller nicht nötig und nicht sinnvoll, da AMG, EU-GMP und PIC strengere Masstäbe setzen (u.a. Einhaltung prüfen!)
  - Dennoch Betrachtung der ISO 900x, da die Grundstruktur eines QM-Systems gut erkennbar ist

DIN EN ISO 9004

Total Quality Management

- Leitfaden
  - soll langfristigen Qualitätserfolg sicherstellen
- keine Zertifizierungsgrundlage
  - stellt Managementphilosophie zur Verfügung
- derzeit in der Überarbeitung

Akkreditierung und Zertifizierung

Akkreditierungssysteme in D

- DAR
  - Deutscher Akkreditierungsrat
    - BuMinWirtschaft und Industrie
- Mitglieder: Akkreditierungsstellen
  - DACH: Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie
  - Kraftfahrtbundesamt, DIN, Bundesnetzagentur
- Koordination und Anerkennung von z.B. Zertifizierungsstellen
  - TÜV, freie Unternehmen

ISO 9001-Zertifikat

- Einhaltung wird bestätigt
  - Erlaubnis zum Führen eines Zertifikats-Logos
- Gültigkeit 3 Jahre
- Hier: dann Verlängerung 3 Jahre
- Neu: oft kürzere Laufzeit

ZERTIFIKAT

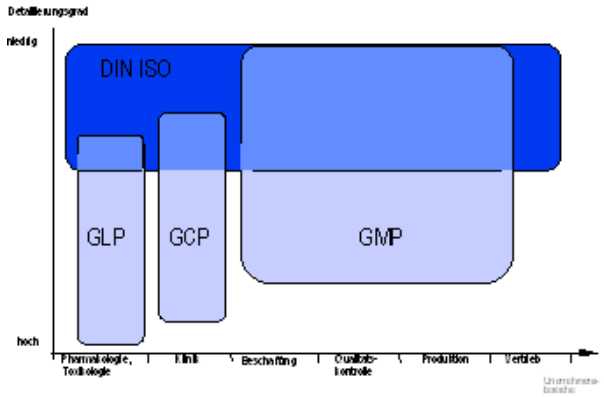
DQS Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Managementsystemen mbH
Qualitäts- und Umweltgutachter

DREITURM GMBH

Qualitätsmanagementsystem

DIN EN ISO 9001

Normenstruktur



In Anlehnung an Dr. Adams und Partner

GMP-Regeln - WHO

Entstehung

- 1967/68 von WHO erste Standards aufgestellt
- 1975: 2. Fassung
  - Good Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs
- 1992: 3. Fassung
  - Good manufacturing practices for pharmaceutical products

GMP-Regeln - US

Entstehung in den USA

- USA
  - 21 CFR Part 210: Ausgangsprodukte
  - 21 CFR Part 211: Endprodukte
    - Eigene Richtlinie, da die WHO-Richtlinie nicht oft genug adaptiert wird und nicht streng genug ist
    - Richtlinien anderer Autorenschaften werden in den USA grundsätzlich nicht anerkannt
    - Angleichung über ICH
    - cGMP

CFR: Code of federal regulations

ICH - 1

Internationale Harmonisierungskommission

- Mitglieder
  - 6 Gründungsmitglieder (stimmberechtigt im Steuerungskomitee)
    - Europäische Kommission (EU)
    - Europäischer Verband der Pharmazeutischen Industrie und Verbände (EFPIA)
    - USA: Food and drug administration (FDA)
    - Amer. Verband der Arzneimittelhersteller
    - Japanisches Gesundheits- und Arbeitsministerium (MHLW)
    - Japanischer Verband der Arzneimittelhersteller
  - 3 Beobachter (als Vertreter der Nicht-ICH-Länder, nicht stimmberechtigt aber mit Sitz im Steuerungskomitee)
    - WHO
    - EFTA (durch Swissmedic)
    - Canada (durch Health Canada)

ICH-2

Internationale Harmonisierungskommission

- IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations)
  - Vertretung der Nichtmitglieder und Nichtbeobachter
  - Stellt das Sekretariat, ist nicht stimmberechtigt
- Ziele
  - Harmonisierung der pharmarelevanten Richtlinien
    - GMP, GxP
    - z.B. Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

GMP-Regeln - EU

Entstehung in Europa

- Europa
  - Durch PIC der 10 europäischen Länder (nicht EU)
  - Deutschland 1983 beigetreten
- EU-Recht
  - RL 89/341EWG als Novelle zu 75/318 u. 319 EWG
    - Führt GMP-Richtlinien ein, fordert mind. 1 sachkundige Person mit akademischem oder vergleichbarem Grad
  - RL 2003/94 (alt:91/356)EWG
    - Definiert GMP-Standards
    - im Leitfaden EU-GMP mit Anlagen spezifiziert

GMP-Regeln

Entstehung in Europa

- Europa
  - Durch PIC der 10 europäischen Länder (nicht EU)
  - Deutschland 1983 beigetreten
- EU-Recht
  - RL 89/341EWG als Novelle zu 75/318 u. 319 EWG
    - Führt GMP-Richtlinien ein, fordert mind. 1 sachkundige Person mit akademischem oder vergleichbarem Grad
  - RL 2003/94 (alt:91/356)EWG
    - Definiert GMP-Standards
    - im Leitfaden EU-GMP mit Anlagen spezifiziert

EU-GMP

Inhalt

- Kapitel 1: Qualitätsmanagement
- Kapitel 2: Personal
- Kapitel 3: Voraussetzungen und Ausrüstung
- Kapitel 4: Dokumentation
- Kapitel 5: Produktion
- Kapitel 6: Qualitätskontrolle
- Kapitel 7: Lohnherstellung
- Kapitel 8: Reklamationen
- Kapitel 9: Eigeninspektion

EU-GMP

Kapitel 1: Qualitätsmanagementsystem

- Qualitätssicherung (QA) gewährleistet, dass
  - bei der Entwicklung GMP und GLP berücksichtigt werden
  - Herstellung und Kontrollen klar spezifiziert sind
  - Verantwortlichkeiten definiert sind (bis zur Spitze)
  - das richtige Ausgangsmaterial verwendet wird
  - Kontrollen der Zwischenprodukte durchgeführt werden
    - incl. Validierung und in-Prozess-Kontrolle
  - Endprodukt spezifikationsgemäss kontrolliert wird
  - ohne Chargenfreigabe kein Verkauf oder Weiterverarbeitung erfolgt
  - korrekte Lagerung erfolgt
  - das QM-System regelmäßig selbst kontrolliert wird

EU-GMP

Kapitel 1: Qualitätsmanagement

- Produktionsqualität: GMP
  - alle Prozesse klar definiert
  - wesentliche Schritte und Änderungen sind validiert
  - alle notwendigen Dinge stehen zur Verfügung
    - Personal, Platz, Geräte, Material, Vorschriften, Gefäße, Etiketten, Lagerplatz, Transportkapazität
  - Anleitungen sind verständlich geschrieben
  - ausführendes Personal ist geschult
  - alle Prozessschritte werden dokumentiert
    - Abweichungen werden dokumentiert und untersucht
  - “Produktgeschichte” leicht nachvollziehbar
  - Weitertransport und -verarbeitung ohne Qualitätseinbuße
  - Rückrufsystem
  - Prüfung und Änderung von Reklamationsgründen

EU-GMP

Kapitel 1: Qualitätsmanagement

- Qualitätskontrolle
  - adäquate Ausrüstung, Personal, Vorschriften
  - Probenzug durch geeignetes Personal und Methoden
    - Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Endprodukte, Verpackung
  - validierte Testmethoden
  - Aufzeichnungen/Dokumentation
  - Nachweis der Spezifikationseinhaltung
    - auch Zwischenprodukte
    - Abweichungsdokumentation mit Ursachenforschung
  - korrekte Fertigung (incl. Packungsaufschrift)
  - Rückstellmuster
  - Chargenfreigabe durch autorisierte Person

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - generelle Anforderungen

- genügend Leute, ausgebildet, erfahren
  - nur so viel Verantwortung, dass kein Qualitätsrisiko
- Zuständigkeiten genau geregelt
  - Organization chart
  - verantwortliche Personen benannt
    - Vertretung mit notwendiger Kompetenz benannt
  - keine Zuständigkeitsüberlappungen
  - keine Leerräume im Zuständigkeitsbereich
- Zuständigkeiten des Herstellungs- und Kontrollleiters

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - Schulung

- Aus- und Weiterbildung des Personals
  - im Produktionsbereich
  - im Kontrollbereich
  - das mit Material in Kontakt kommt (wenn qualitätsrelevant)
  - Besucher: nicht im Herstellungs- oder Kontrollbereich
    - wenn unvermeidbar, dann Belehrung und strikte Überwachung
- Schulung über
  - Arbeitsabläufe
  - Qualitätskonzepte
- Neue Mitarbeiter: spezielle Grundeinweisung
- Erfahrene Mitarbeiter: kontinuierliche Weiterbildung
- Schulung muss dokumentiert werden

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - Hygiene

- Aufstellung eines Hygieneplans
  - incl. Gesundheitszustand, Anwendung, Kleidung
  - müssen vom Personal verstanden werden (Schulung!)
- Medizinische Untersuchung des Personals
  - bei Einstellung und in der Folge
  - Unternehmer ist für den Gesundheitszustand verantwortlich
    - keine Infektionen oder offene Wunden im Herstellbereich!
- Schutzkleidung muss getragen werden
  - Produkt- und Personenschutz
- keine unhygienischen Praktiken im Herstellbereich
  - Essen, Trinken, Rauchen, Kauen, Lebensmittellagerung
- kein offener Kontakt mit Endprodukt
- Sonderrichtlinien (Sterilproduktion o.ä.)

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - Herstellungsleiter

- Aufgaben des Herstellungsleiters
  - gewährleistet, dass die Herstellung vorschriftsgemäß erfolgt
  - genehmigt alle diesbezüglichen Anweisungen
  - stellt die Überprüfung durch die Qualitätskontrolle sicher
  - verantwortlich für die Ausrüstung in der Produktion
  - verantwortlich für Validierung in der Produktion
  - verantwortlich für Ausbildung und Training der Mitarbeiter

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - Kontrollleiter

- Zuständigkeiten des Kontrollleiters
  - Ausgangsmaterialien, Verpackung oder Endprodukte freizugeben oder zu sperren
  - Herstellprotokolle zu evaluieren
  - die Durchführung aller Untersuchungen zu gewährleisten
  - Kontrollmethoden einzurichten und zu genehmigen
  - Vertragslabore zu prüfen und testen
  - Laborausrüstung der Qualitätskontrolle
  - Validierung der Kontrollmethoden
  - Training des Personals

EU-GMP

Kapitel 2: Personal - Herstellungs- und Kontrollleiter

- gemeinsame Zuständigkeiten von Kontroll- und Herstellungsleiter
  - Genehmigung offizieller Dokumente
  - Kontrolle und Überwachung der Herstellumgebung
  - Firmenhygiene
  - Prozessvalidierung
  - Training
  - Prüfung und Anerkennung von Vertragspartnern:
    - Lieferanten, Lohnhersteller, Vertragslabore
  - Lagerungsbedingungen
  - Dokumentation
  - Einhaltung der GMP-Richtlinien
  - Selbstinspektion, Rückstellmuster etc.

EU-GMP

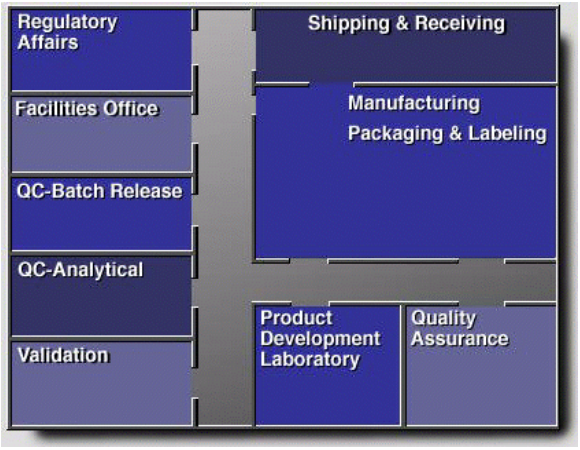
Kapitel 3: Einrichtungen und Ausrüstung

- Grundlegende Anforderungen: Design der Anlage muss
  - (Kreuz-)Kontamination vermeiden
  - gut reinigbar sein
  - Staub- und Schmutzvermeidung
  - gepflegt sein
  - nach Plan gereinigt werden
    - Reinigungsvorschrift und Validierung
  - Klimatisierung/Licht ausreichend
  - Zugang nur für Befugte
  - Kein Zugang für Insekten und Tiere
  - Produktion bestimmter Produkte in getrenntem Gebäude:
    - Antibiotika, Hormone, Cytotoxine, sehr stark wirksame Stoffe
  - Anordnung in logischen Einheiten

EU-GMP

Produktionsanlage nach GMP

- Design eines Herstellungs-betriebes



Bauausführung

Produktionsbereich nach GMP

EU-GMP

Kapitel 3: Anlagen und Einrichtungen

- Grundprinzip Produktionsbereich: kontaminationsfrei und optimal reinigbar
  - spezielle Container, u.U. produktspezifisch
  - Separation bestimmter Produkte (cave Campagnen)
  - kurze Wege - logische Anordnung der Räume
  - getrennter Raum für Einwaage
  - optimale Reinigbarkeit der Räume
    - Böden, Rohre, Abflüsse, Materialzulauf, runde Ecken, keine Kanten, keine Partikelabgabe,
  - genügend Platz, auch für Zwischenprodukte
    - cave Kontamination
  - in-Prozesskontrollen auch im Produktionsbereich

EU-GMP

Kapitel 3: Anlagen und Einrichtungen

- Grundprinzip Lagerbereich: keine Verwechslung
  - muss den Anforderungen entsprechen
    - Klima, Feuchte, Temperatur, Wetterschutz
    - Einzelverpackung der Chargen
- Quarantänebereich für nicht freigegebene Artikel
  - Eingangs- und Endprodukte
  - Freigegeben oder Quarantäne
  - physisch getrennt oder Verwechslung ausgeschlossen
- Spezieller Bereich für Reklamationsmaterial
  - Ausgangs- oder Endprodukte
- Eventuell Separation gefährlicher Stoffe
- Cave Aufbewahrung von Drucksachen
  - kritisch für die Produktkonformität

EU-GMP

Kapitel 3: Anlagen und Einrichtungen

- Kontrolllabor: getrennt vom Produktionsbereich
- je nach Anforderung getrennte Labors
  - Mikrobiologie, Radioaktivität
  - spezielle Analytik
    - Schwingungsisolation etc.

EU-GMP

Kapitel 3: Anlagen und Einrichtungen

- Sozialräume müssen getrennt sein
- Technische Betriebsräume getrennt
  - Technik im Zwischengeschoss
  - Reparaturen ausserhalb des Produktionsbereiches
- Tiere getrennt
  - eigene Eingänge, eigene Luftversorgung

EU-GMP

Kapitel 4: Dokumentation

- alles wird dokumentiert, alles wird archiviert
- Ziel: Nachvollziehbarkeit aller Ereignisse
- Dokumentation muss lesbar und verständlich sein
- Dokumente dürfen nicht handgeschrieben sein
  - Ausnahme: erforderliche Dateneingabe
  - in unlöschbarer Form
  - Änderungen müssen abgezeichnet werden
- müssen genehmigt sein (Unterschrift, Name, Datum)
- müssen aktualisiert werden
- sind teilweise Bestandteil der Zulassungsunterlagen
- Anforderungen an elektronische Dokumentation

EU-GMP

Kapitel 4: Dokumentation

- Formen der Dokumente
  - Spezifikationen
    - beschreiben die Anforderungen z.B. an Ausgangsstoff, Beipackzettel oder Endprodukt
    - Out of order-Spezifikation
  - Herstellvorschriften
    - beinhalten alle Herstellschritte bis zur Endverpackung
    - Produkt bezogen
  - Prozeduren
    - Vorschriften für Vorgänge: Reinigung, Bekleidungswechsel etc.
    - Kontrollverfahren, Probenzugplan
  - Protokolle (Records)
    - protokollieren alle produktrelevanten Schritte
    - müssen unmittelbar nach erfolgtem Schritt ausgefertigt werden
    - Eintragungen müssen gezeichnet und gegengezeichnet sein

EU-GMP

Kapitel 5: Herstellung

- 1: Allgemeine Anforderungen
- 2: Vermeidung von Kreuzkontaminationen
  - Nutzung des geschlossenen Produktionssystems
- 3: Validierung
- 4: Ausgangsmaterial
  - Einkauf, Lagerung, Beschriftung, Dokumentation
    - Einkauf von qualifiziertem Personal durchzuführen
    - Bearbeitung gemäss Vorschrift von designiertem Personal
- 5: Herstellung
  - Sauberkeit, Validierung, in-Prozess-Kontrollen

EU-GMP

Kapitel 5: Herstellung

- 6: Packmittel und Verpackung
  - am Schluss sollten keine Packmittel übrig sein bzw. die Gründe analysiert und dokumentiert werden
  - codiertes Material verwerfen (Dokumentation!)
  - Rückführung von uncodiertem Material ins Lager nur gem. schriftlicher Prozedur und Dokumentation
- 7: Endprodukt
  - Quarantäne bis zur Freigabe
- 8: Rückläufer und Ausschuss
  - Recycling denkbar, wenn keine Qualitätsbeeinflussung
  - Nachweis durch Qualitätskontrolle erforderlich

EU-GMP

Kapitel 6: Qualitätskontrolle

- Unabhängig von Herstellung
- In alle Qualitätsbelange integriert
- Personal und Ausrüstung
  - Good Quality Control Laboratory Practice
  - Ausgebildetes Personal
- Zugang zu allen Produktionsstufen
- Sammelt Dokumentation
  - Batch Record
  - Detaildaten: mind. 1 Jahr über die Laufzeit des Produktes
  - Spezialdaten (Umweltmessung etc) langfristig
- Probennahme und -aufbewahrung
- Prüfungen

EU-GMP

Kapitel 7: Lohnhersteller und Vertragslabor

- Vertragliche Regelungen sind Basis für die Freigabe
  - Bedingungen für die Freigabe des Endproduktes
  - schriftlich
- Auftraggeber (AG)
  - ist verantwortlich, dass der AN den Auftrag erfüllen kann
  - stellt alle Vorschriften und Informationen zur Verfügung
  - muss sicherstellen, dass der AN alle Probleme kennt
  - ist verantwortlich, dass das gelieferte Produkt den Spezifikationen entspricht oder freigegeben wurde
- Auftragnehmer (AN)

EU-GMP

Kapitel 7: Lohnhersteller und Vertragslabor 2

- Auftragnehmer (AN)
  - muss über geeignete Einrichtungen verfügen
  - muss Herstellerlaubnis haben
  - muss die Eignung der Ausgangsmaterialien gewährleisten
  - darf kein Material oder Informationen an Dritte weitergeben
    - Ausnahme bei Zustimmung: z.B. weiteres Vertragslabor
  - darf vom AG inspiziert werden
  - muss Behördeninspektion akzeptieren

EU-GMP

Kapitel 8: Reklamation und Rückrufe

- Verantwortliche Person
  - Sicherheits-/Stufenplanbeauftragter
  - muss genügend Mitarbeiter haben
  - muss allen Beschwerden nachgehen
    - Ursachen mit den Abteilungen klären
  - Dokumentationspflicht für Reklamationen
    - einschließlich Ursachen und Maßnahmen
  - schriftliche Handlungsanweisungen (SOP)
  - muss gegebenenfalls Behörde informieren
  - Verantwortlicher für Rückrufe
    - unabhängig von Marketing und Verkauf

EU-GMP

Kapitel 9: Selbstinspektion

- …der Gipfel der Grausamkeiten
  - durch kompetente, unternehmenseigene Personen
  - durch externes Unternehmen
- soll die Übereinstimmung des Istzustandes mit den Qualitätssicherungszielen gewährleisten
- Dokumentation aller Aktivitäten
- Gründe für Selbstinspektion
  - Nach GMP vorgeschrieben
  - Vorbereitung der Behördeninspektion (ohne Risiko)