

Table of Contents

1	Introduction	19
1.1	Objective	20
1.2	Scope	23
2	Quality Management	32
2.1	Principles	32
2.2	Responsibilities of the Quality Unit(s)	35
2.3	Responsibility for Production Activities	39
2.4	Internal Audits (Self Inspection)	41
2.5	Product Quality Review	42
3	Personnel	44
3.1	Personnel Qualifications	44
3.2	Personnel Hygiene	45
3.3	Consultants	48

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt 1	
Einleitung	19
1.1 Zielsetzung	20
1.2 Geltungsbereich	23
Abschnitt 2	
Qualitätsmanagement	32
2.1 Grundsätze	32
2.2 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)-einheit(en)	35
2.3 Verantwortung für Produktionsaktivitäten	39
2.4 Interne Audits (Selbstinspektion)	41
2.5 Produktqualitätsüberprüfungen	42
Abschnitt 3	
Personal	44
3.1 Qualifikationen des Personals	44
3.2 Personalhygiene	45
3.3 Berater	48

Table of Contents

4	Buildings and Facilities	49	Abschnitt 4	
			Gebäude und Anlagen	49
4.1	Design and Construction	49	4.1 Design und Bauart	49
4.2	Utilities	54	4.2 Betriebsmittel	54
4.3	Water	56	4.3 Wasser	56
4.4	Containment	58	4.4 Containment (separate Bereiche)	58
4.5	Lighting	60	4.5 Beleuchtung	60
4.6	Sewage and Refuse	61	4.6 Abwasser und Abfall	61
4.7	Sanitation and Maintenance	61	4.7 Betriebshygiene und Wartung	61
5	Process Equipment	63	Abschnitt 5	
			Prozessausrüstung	63
5.1	Design and Construction	63	5.1 Design und Bauart	63
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning	66	5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung	66
5.3	Calibration	70	5.3 Kalibrierung	70
5.4	Computerized Systems	72	5.4 Computergestützte Systeme	72

6	Documentation and Records	76	Abschnitt 6	Dokumentation und Protokolle	76
6.1	Documentation System and Specifications	76	6.1	Dokumentations-systeme und Spezifikationen	76
6.2	Equipment Cleaning and Use Record	81	6.2	Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch	81
6.3	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials	82	6.3	Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe	82
6.4	Master Production Instructions (Master Production and Control Records)	84	6.4	Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte)	84
6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records)	87	6.5	Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)	87
6.6	Laboratory Control Records	91	6.6	Prüfprotokolle	91
6.7	Batch Production Record Review	95	6.7	Überprüfung der Chargenprotokolle	95

Table of Contents

7	Materials Management	97	Abschnitt 7	
			Materialmanagement	97
7.1	General Controls	97	7.1 Allgemeine Kontrollen	97
7.2	Receipt and Quarantine	99	7.2 Wareneingang und Quarantäne	99
7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials	101	7.3 Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion	101
7.4	Storage	105	7.4 Lagerung	105
7.5	Re-evaluation	107	7.5 Nachbewertung	107
8	Production and In-Process Controls	107	Abschnitt 8	
			Produktion und Inprozesskontrollen	107
8.1	Production Operations	107	8.1 Produktionsaktivitäten	107
8.2	Time Limits	112	8.2 Zeitbegrenzungen	112
8.3	In-process Sampling and Controls	113	8.3 Inprozessprobenahme und -kontrollen	113
8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs	117	8.4 Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen	117
8.5	Contamination Control	121	8.5 Kontaminationskontrolle	121

9	Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates	123	Abschnitt 9	Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	123
9.1	General	123	9.1	Allgemeine Anforderungen	123
9.2	Packaging Materials	124	9.2	Verpackungsmaterialien	124
9.3	Label Issuance and Control	125	9.3	Vergabe von Etiketten und Kontrolle	125
9.4	Packaging and Labelling Operations	128	9.4	Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge	128
10	Storage and Distribution	131	Abschnitt 10	Lagerung und Vertrieb	131
10.1	Warehousing Procedures	131	10.1	Lagerverfahren	131
10.2	Distribution Procedures	132	10.2	Vertriebsverfahren	132

Table of Contents

11 Laboratory Controls	135	Abschnitt 11 Laborkontrollen	135
11.1 General Controls	135	11.1 Allgemeine Kontrollen	135
11.2 Testing of Intermediates and APIs	141	11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen	141
11.3 Validation of Analytical Procedures – see Section 12.	143	11.3 Validierung von Prüfverfahren – vgl. Abschnitt 12	143
11.4 Certificates of Analysis	144	11.4 Analysenzertifikate	144
11.5 Stability Monitoring of APIs	146	11.5 Stabilitätsmonitoring bei Wirkstoffen	146
11.6 Expiry and Retest Dating	150	11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstestdatum	150
11.7 Reserve/Retention Samples	152	11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster	152

12 Validation	154	Abschnitt 12	
		Validierung	154
12.1 Validation Policy	154	12.1 Validierungs- politik	154
12.2 Validation Documentation	156	12.2 Validierungs- dokumentation	156
12.3 Qualification	157	12.3 Qualifizierung	157
12.4 Approaches to Process Validation	159	12.4 Vorgehensweisen bei der Prozess- validierung	159
12.5 Process Validation Program	164	12.5 Prozessvalidierungs- programm	164
12.6 Periodic Review of Validated Systems	166	12.6 Periodische Über- prüfung validierter Systeme	166
12.7 Cleaning Validation	167	12.7 Reinigungs- validierung	167
12.8 Validation of Analytical Methods	173	12.8 Validierung von Prüfverfahren	173
13 Change Control	175	Abschnitt 13	
		Änderungskontrolle (Change Control)	175

Table of Contents

14	Rejection and Re-Use of Materials	179	Abschnitt 14		
			Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien		179
14.1	Rejection	179	14.1 Zurückweisung		179
14.2	Reprocessing	180	14.2 Aufarbeitung (reprocessing)		180
14.3	Reworking	182	14.3 Umarbeitung (reworking)		182
14.4	Recovery of Materials and Solvents	184	14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln		184
14.5	Returns	185	14.5 Rückgaben		185
15	Complaints and Recalls	187	Abschnitt 15		
			Beanstandungen und Rückrufe		187
16	Contract Manufacturers (including Laboratories)	190	Abschnitt 16		
			Lohnhersteller (einschließlich Labors)		190

17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers	193	Abschnitt 17	Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer	193
17.1 Applicability	193	17.1 Anwendbarkeit	193	
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates	194	17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte	194	
17.3 Quality Management	195	17.3 Qualitätsmanagement	195	
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates	196	17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	196	
17.5 Stability	197	17.5 Stabilität	197	
17.6 Transfer of Information	197	17.6 Weitergabe von Informationen	197	
17.7 Handling of Complaints and Recalls	199	17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen	199	
17.8 Handling of Returns	201	17.8 Umgang mit Retouren	201	

Table of Contents

18	Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/ Fermentation	202	Abschnitt 18	Spez. Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden	202
18.1	General	202	18.1	Allgemeine Anforderungen	202
18.2	Cell Bank Maintenance and Record Keeping	210	18.2	Zellbankwartung und -protokollierung	210
18.3	Cell Culture/ Fermentation	211	18.3	Zellkultur/ Fermentation	211
18.4	Harvesting, Isolation and Purification	215	18.4	Ernte, Isolierung und Reinigung	215
18.5	Viral Removal/ Inactivation steps	217	18.5	Schritte zur Virus-entfernung und -inaktivierung	217
19	APIs for Use in Clinical Trials	219	Abschnitt 19	Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen	219
19.1	General	219	19.1	Allgemeine Anforderungen	219
19.2	Quality	220	19.2	Qualität	220
19.3	Equipment and Facilities	222	19.3	Ausrüstung und Anlagen	222
19.4	Control of Raw Materials	223	19.4	Prüfung von Rohmaterialien	223
19.5	Production	224	19.5	Produktion	224
19.6	Validation	225	19.6	Validierung	225
19.7	Changes	226	19.7	Änderungen	226
19.8	Laboratory Controls	226	19.8	Prüfung	226
19.9	Documentation	228	19.9	Dokumentation	228
20	Glossary	229	Abschnitt 20	Glossar	229

Inhalt

Abschnitt 1 Einleitung	19
Abschnitt 2 Qualitätsmanagement	32
Abschnitt 3 Personal	44
Abschnitt 4 Gebäude und Anlagen	49
Abschnitt 5 Prozessausrüstung	63
Abschnitt 6 Dokumentation und Protokolle ..	76
Abschnitt 7 Materialmanagement	97
Abschnitt 8 Produktion und Inprozesskontrollen	107
Abschnitt 9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	123
Abschnitt 10 Lagerung und Vertrieb	131
Abschnitt 11 Laborkontrollen	135
Abschnitt 12 Validierung	154
Abschnitt 13 Änderungskontrolle (Change Control)	175
Abschnitt 14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien	179
Abschnitt 15 Beanstandungen und Rückrufe	187
Abschnitt 16 Lohnhersteller (einschließlich Labors)	190
Abschnitt 17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer	193
Abschnitt 18 Spezifische Anleitung für Wirk- stoffe, die mit Hilfe von Zellkul- turen/Fermentation hergestellt werden	202
Abschnitt 19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen	219
Abschnitt 20 Glossar	229
Index	249