

Table of Contents Inhaltsverzeichnis

1	Introduction	19	Abschnitt 1	
			Einleitung	19
1.1	Objective	20	1.1 Zielsetzung	20
1.2	Scope	23	1.2 Geltungsbereich	23
2	Quality Management	32	Abschnitt 2	
2.1	Principles	32	Qualitätsmanagement	32
2.2	Responsibilities of the Quality Unit(s)	35	2.1 Grundsätze	32
2.3	Responsibility for Production Activities	39	2.2 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)-einheit(en)	35
2.4	Internal Audits (Self Inspection)	41	2.3 Verantwortung für Produktionsaktivitäten	39
2.5	Product Quality Review	42	2.4 Interne Audits (Selbstinspektion)	41
3	Personnel	44	Abschnitt 3	
			Personal	44
3.1	Personnel Qualifications	44	3.1 Qualifikationen des Personals	44
3.2	Personnel Hygiene	45	3.2 Personalhygiene	45
3.3	Consultants	48	3.3 Berater	48

Table of Contents

4	Buildings and Facilities	49	Abschnitt 4	
4.1	Design and Construction	49	Gebäude und Anlagen	49
4.2	Utilities	54	4.1 Design und Bauart	49
4.3	Water	56	4.2 Betriebsmittel	54
4.4	Containment	58	4.3 Wasser	56
			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	
5.1	Design and Construction	63	Prozessausrüstung	63
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning	66	5.1 Design und Bauart	63
5.3	Calibration	70	5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung	66
5.4	Computerized Systems	72	5.3 Kalibrierung	70
			5.4 Computergestützte Systeme	72

Inhaltsverzeichnis

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-Herstellungs-anweisungen (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 Prüf-protokolle	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 Inprozessprobennahme 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 Kennzeichnungs-vorgänge	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	135
11.1 General Controls	135	Laborkontrollen	135
11.2 Testing of Intermediates and APIs	141	11.1 Allgemeine Kontrollen	135
11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen	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

Inhaltsverzeichnis

12 Validation	154	Abschnitt 12	
12.1 Validation Policy	154	Validierung	154
12.2 Validation Documentation	156	12.1 Validierungs-politik	154
12.3 Qualification	157	12.2 Validierungs-dokumentation	156
12.4 Approaches to Process Validation	159	12.3 Qualifizierung	157
12.5 Process Validation Program	164	12.4 Vorgehensweisen bei der Prozess-validierung	159
12.6 Periodic Review of Validated Systems	166	12.5 Prozessvalidierungs-programm	164
12.7 Cleaning Validation	167	12.6 Periodische Über-prüfung validierter Systeme	166
12.8 Validation of Analytical Methods	173	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
17.1 Applicability	193	Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer 193
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates	194	17.1 Anwendbarkeit 193
17.3 Quality Management	195	17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirk- stoffe und Zwischen- produkte 194
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates	196	17.3 Qualitäts- management 195
17.5 Stability	197	17.4 Umverpackung, Ume- tikettierung und Lage- rung von Wirkstoffen und Zwischen- produkten 196
17.6 Transfer of Information	197	17.5 Stabilität 197
17.7 Handling of Complaints and Recalls	199	17.6 Weitergabe von Informationen 197
17.8 Handling of Returns	201	17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen 199
		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 Prozessausstattung	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