

Einführung in regulatorische Ressourcen

Übersicht

Regierungsbehörden weltweit überwachen ausgewählte Branchen, um sicherzustellen, dass die Hersteller Vorschriften zur Verbrauchersicherheit einhalten. Zu den Branchen, die kontrolliert werden, um die Verbraucher vor unsicheren Produkten zu schützen, gehören Lebensmittelverarbeitungsbetriebe, Milchviehbetriebe, Impfstoff- und Arzneimittelhersteller sowie Blutbanken (FDA, 2021). Die Pharma- und Biotechnologieindustrie produziert lebensrettende Arzneimittel zur „Diagnose, Heilung, Linderung, Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten“ (FDA, 2021). Diese Industrien kontrollieren Herstellungs- und Reinigungsprozesse auf höchstem Niveau, um die Gesundheit und Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Staatliche Regierungsbehörden und Industrieorganisationen entwickeln Richtlinien, um sicherzustellen, dass Pharma- und Biotechnologiehersteller über robuste Reinigungsprozesse verfügen. Dieser Artikel bietet einen Überblick über Ressourcen im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung in der Pharma- und Biotechnologiebranche.

Regierungsbehörden

Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde

Im Jahr 1993 veröffentlichte die Food and Drug Administration (FDA), eine Regierungsbehörde der Vereinigten Staaten, ein Referenzdokument mit dem Titel „Validation of Cleaning Processes“ (Validierung von Reinigungsprozessen), um die Pharma- und Biotechnologieindustrie bei der Entwicklung eines konsistenten und effektiven Reinigungsprozesses zu unterstützen.

Bei der Reinigungsvalidierung handelt es sich um den Prozess, mit dem nachgewiesen wird, dass Fertigungsanlagen gründlich und ordnungsgemäß gereinigt werden, um Verunreinigungen oder Rückstände auf ein akzeptables Maß zu reduzieren. Detaillierte Reinigungsverfahren umfassen unter anderem das Reinigungsprotokoll, verantwortliche Parteien, Studien, Probenahme und Analysemethoden (STERIS, 2020). Ein Reinigungsvalidierungsbericht muss durch den Nachweis der Kontaminationskontrolle und Rückstandsreduzierung die Gültigkeit eines Reinigungsprozesses belegen.

Tabelle 1. Kurzliste der weltweiten Regierungsbehörden für die pharmazeutische Industrie (PDA, 2021).

Gesundheitsbehörde	Akronym	Ort
Brazil National Health Surveillance Agency	ANVISA	Brasilien
National Medical Products Administration, ehemals China Food and Drug Administration	NMPA, ehemals CFDA	China
Europäische Arzneimittel-Agentur	EMA	Europa
Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde	FDA	Vereinigte Staaten
Health Products and Food Branch of Health Canada	HPFB	Kanada
Health Products Regulatory Authority, ehemals Irish Medicines Board	HPRA, ehemals IMB	Irland
Koreanisches Ministerium für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit	KFDA	Korea
Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency	MHRA	Vereinigtes Königreich
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	PMDA	Japan
Weltgesundheitsorganisation	WHO	Multinational

Bei der Erstellung eines Reinigungsvalidierungsberichts verlangt die FDA von der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie die Einhaltung der aktuellen Good Manufacturing Practices (cGMPs), die im Code of Federal Regulations (CFR), Title 21, festgelegt sind. Die cGMP-Vorschriften sind die Mindestanforderungen, die die Industrie bei der Herstellung, Verarbeitung und Verpackung eines Arzneimittels einhalten muss (FDA, 2021). 21 CFR, Teil 210 und 211 beschreiben die Anforderungen, Methoden, Einrichtungen und Kontrollen, die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderlich sind (FDA, 2021).

Globale Regulierungsbehörden

Neben der FDA gibt es globale Organisationen und Arzneibücher, die die Sicherheit, Herstellung und Wirksamkeit von Arzneimitteln überwachen. Tabelle 1 enthält eine Kurzliste verschiedener globaler Regulierungsbehörden.

Branchenrichtlinien und -standards

Neben staatlichen Regulierungsbehörden können Hersteller auch auf Industrienormen zurückgreifen, um zusätzliche Richtlinien zu bestimmten Themen zu erhalten.

International Standards Organization (Internationale Organisation für Normung)

Die Internationale Organisation für Normung (ISO) veröffentlicht Leitfäden zu verschiedenen Bereichen und Themen (ISO, 2021). Die Pharmaindustrie stützt sich bei spezifischen Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem innerhalb einer Organisation auf ISO 9001:2015 (ISO, 2021). ISO 9001 ist eine begehrte Zertifizierung, die Herstellerstandorte erhalten, die die Kriterien für ein Qualitätsmanagementsystem einhalten (ISO, 2021).

Internationale Gesellschaft für Pharmazeutische Ingenieure

Die Hersteller reinigen ihre Ausrüstung regelmäßig, um mikrobiologische Verunreinigungen zu vermeiden, und auch, um Kreuzkontaminationen zwischen verschiedenen Produkten zu verhindern. Dies ist entscheidend, um sicherzustellen, dass Wirkstoffe aus einem Arzneimittel keine Auswirkungen auf die nächste Produktcharge haben, die möglicherweise einen anderen Wirkstoff oder eine andere Wirkstoffkonzentration enthält.

Die International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) bietet Schulungen und Ressourcen zum Thema Kreuzkontamination mit einer Risikobasierten Herstellung von pharmazeutischen Produkten (Risk-MaPP) Baseline an. Der Risk-MaPP-Ansatz hilft Herstellern, das Risiko einer Kreuzkontamination zu verstehen (ISPE, 2021).

United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)

Die United States Pharmacopeia (USP) bietet Arzneimittelherstellern mehrere Richtlinien. Ob ein Hersteller ein steriles oder nicht steriles Produkt herstellt, bestimmt den zulässigen Grad der Bioblastung und wirkt sich folglich auf die Reinigungsprotokolle aus. Zu den sterilen Produkten zählen Injektionsmittel, wie etwa Infusionsbeutel, die in Krankenhäusern verwendet werden. In einer sterilen Produktionsumgebung wird erwartet, dass keine mikrobielle Kontamination auftritt, was jedoch eine unmögliche Aufgabe ist. Da mit Injektionen Medikamente direkt in den Körper des Patienten gelangen, kann jede mikrobielle Verunreinigung schwerwiegende Auswirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten haben. Zu den nicht sterilen Produkten zählen frei verkäufliche Produkte (OTC), die oral eingenommen werden. Bei der nicht sterilen Herstellung wird von einer geringen und kontrollierten Bioblastung ausgegangen. (STERIS, 2020).

Zur Herstellung nicht steriler Produkte werden in der Industrie üblicherweise folgende Ressourcen eingesetzt:

- USP 42 <111> Mikrobiologische Untersuchung von nicht sterilen Produkten: Akzeptanzkriterien für pharmazeutische Präparate und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
- USP 42 <112> Anwendungen der Wasseraktivitätsbestimmung bei nicht sterilen pharmazeutischen Produkten
- USP 42 <115> Kontrolle der biologischen Belastung nicht steriler Arzneimittelsubstanzen und -produkte
- USP 42 <60> Mikrobiologische Untersuchung von nicht sterilen Produkten – Tests auf Burkholderia cepacia-Komplex
- USP 42 <61> Mikrobiologische Untersuchung von nichtsterilen Produkten: Mikrobenauszählungstests

Parenteral Drug Association

Die Parenteral Drug Association (PDA) veröffentlicht technische Berichte. Der Technische Bericht Nr. 29, „Zu berücksichtigende Punkte bei der Reinigungsvalidierung“, und der Technische Bericht Nr. 49, „Zu berücksichtigende Punkte bei der Reinigungsvalidierung in der Biotechnologie“, dienen der Industrie als weitere Referenzmaterialien. Diese technischen Berichte erweitern die Leitlinien der FDA zur „Validierung von Reinigungsprozessen“.

Internationaler Rat für Harmonisierung

Da Produktionsstätten in Ländern auf der ganzen Welt teilweise sowohl den heimischen als auch den internationalen Markt bedienen, müssen Hersteller die Anforderungen mehrerer globaler Aufsichtsbehörden einhalten. Der Internationale Rat zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an Humanarzneimittel (ICH) konzentriert sich auf die weltweite Angleichung der Richtlinien. Der ICH veröffentlicht mehrere Richtlinien mit Beiträgen verschiedener Regulierungsbehörden und Branchenorganisationen, um die Standardisierung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit für Hersteller zu fördern (ICH, 2021).

Zusammenfassung

Die Pharma- und Biotechnologiebranche ist verpflichtet, Bundesvorschriften einzuhalten, Branchenrichtlinien umzusetzen und Inspektionen durchzuführen, um die Sicherheit der regulierten Produkte zu gewährleisten (FDA, 2021). Um die Produktsicherheit zu gewährleisten, ist ein gründliches Reinigungsprogramm zur Einhaltung angemessener Grenzwerte für die Biobelastung bzw. mikrobielle Kontamination zwingend erforderlich. Die Nutzung von Ressourcen wie Branchenrichtlinien, Standards und der technischen Expertise von STERIS unterstützt die Produktqualität und -sicherheit. STERIS Life Science verfügt über ein engagiertes technisches Serviceteam, das unsere Kunden dabei unterstützt, ihre Reinigungsvalidierungsziele zu erreichen.

Sie haben eine technische Frage? Kontaktieren Sie die STERIS-Experten! <https://www.sterislifesciences.com/education-and-training/meet-the-experts/ask-the-experts>

Ressourcenliste

Tabelle 2. Liste der Ressourcen für die pharmazeutische Industrie (EMA, 2021), (Europäische Kommission, 2021).

Organisation	Dokument	Titel
Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde	21 CFR, Titel 21, Teil 210	Aktuelle Good Manufacturing Practice bei der Herstellung, Verarbeitung, Verpackung oder Lagerung von Arzneimitteln
Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde	21 CFR, Titel 21, Teil 211	Aktuelle Good Manufacturing Practice für pharmazeutische Fertigerzeugnisse
Europäische Arzneimittel-Agentur	Eudralex Band 4, Teil I: Kapitel 3	EU-GMP-Leitfaden Teil I: Grundlegende Anforderungen für Arzneimittel: Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung
Europäische Arzneimittel-Agentur	Eudralex Band 4, Teil I: Kapitel 5	EU-GMP-Leitfaden Teil I: Grundlegende Anforderungen für Arzneimittel: Kapitel 5: Produktion
Europäische Arzneimittel-Agentur	Eudralex Band 4, Anhang 7	Herstellung pflanzlicher Arzneimittel
Europäische Arzneimittel-Agentur	Eudralex Band 4, Anhang 9	Herstellung von Flüssigkeiten, Cremes und Salben
Internationale Organisation für Normung	ISO 9001:2015	Qualitätsmanagement
United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)	USP 42 <111>	Mikrobiologische Untersuchung von nicht sterilen Produkten: Akzeptanzkriterien für pharmazeutische Präparate und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)	USP 42 <112>	Anwendungen der Wasseraktivitätsbestimmung bei nicht sterilen pharmazeutischen Produkten
United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)	USP 42 <115>	Kontrolle der biologischen Belastung nicht steriler Arzneimittelsubstanzen und -produkte
United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)	USP 42 <60>	Mikrobiologische Untersuchung von nicht sterilen Produkten – Tests auf <i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex
United States Pharmacopeia (Arzneibuch der USA)	USP 42 <61>	Mikrobiologische Untersuchung von nicht sterilen Produkten: Mikrobenauszählungstests
ISPE	Baseline Guide, Band 7	Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP)
Parenteral Drug Association (PDA)	Technischer Bericht Nummer 29	Zu berücksichtigende Punkte bei der Reinigungsvalidierung
Parenteral Drug Association (PDA)	Technischer Bericht Nummer 49	Zu berücksichtigende Punkte bei der Validierung biotechnologischer Reinigung

Ressourcenliste

EMA. (14. Mai 2021). *Human Regulatory*. Abgerufen aus der Leitlinie zur Guten Herstellungspraxis und Guten Vertriebspraxis: Fragen und Antworten: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>

Europäische Kommission. (14. Mai 2021). Abgerufen aus EudraLex – Band 4 – Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis (GMP): https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

FDA. (14. Mai 2021). *FDA-Grundlagen*. Abgerufen von „What Does the FDA Inspect?“: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-inspect>

FDA. (14. Mai 2021). *Ressourcen für pharmazeutische Qualität*. Abgerufen aus den aktuellen Vorschriften zur guten Herstellungspraxis (cGMP): <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

FDA. (14. Mai 2021). *Regulierte Produkte*. Abgerufen von Human Drugs: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/human-drugs#drug>

ICH. (14. Mai 2021). *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Abgerufen von <https://www.ich.org/>

ISO. (14. Mai 2021). Abgerufen aus ISO 9001:2015 Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen: <https://www.iso.org/standard/62085.html>

ISO. (14. Mai 2021). *ISO 9001 Familienqualitätsmanagement*. Abgerufen von <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>

ISO. (14. Mai 2021). *ISO-ICS*. Abgerufen aus dem Normenkatalog: <https://www.iso.org/standards-catalogue/browse-by-ics.html>

ISPE. (14. Mai 2021). Abgerufen vom Schulungskurs „Umgang mit Kreuzkontamination mit Risk-MaPP“: <https://ispe.org/training/course/cross-contamination-risk-mapp>

PDA. (14. Mai 2021). *Regulatorische Ressourcen*. Abgerufen von den Websites der Global Regulatory Authority: <https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/global-regulatory-authority-websites>

STERIS. (2020). Programm zur Kontrolle mikrobieller oder biologischer Belastung: Ein Überblick über die gesetzlichen und branchenspezifischen Richtlinien für die nicht sterile Herstellung. *Technischer Tipp Nr. 4056*. STERIS Corporation.