

Das aktuelle Site Master File – Spiegel einer neuen Ära



Autorin:
Dr. Stephanie Blum
cirQum

Anfang 2011 war es endlich soweit: Nachdem bereits vor gut einem Jahr die neue Struktur des Site Master File (SMF) im Entwurf veröffentlicht worden war, haben Europäische Kommission und Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) nun nahezu zeit- und wortgleich die endgültigen Dokumente veröffentlicht [1, 2]. Damit einher ging die Veröffentlichung des am 30.06.2011 in Kraft tretenden überarbeiteten Kapitels 4 des EU GMP-Leitfadens, welches das Site Master File als obligates Dokument des Qualitätsmanagementsystems benennt.

Das SMF dient auch in seiner neuen Form einem zusammenfassenden Überblick über das Qualitätsmanagement des pharmazeutischen Unternehmens einschließlich seiner Produktions- und Qualitätskontrollprozesse. Die neue regulatorische Grundlage enthält aber im Vergleich zur inhaltlich zuletzt im Jahr 2002 überarbeiteten Vorgängerversion [3] zahlreiche Neuerungen, die eine grundlegende Überarbeitung des SMF erforderlich machen. Die wichtigsten Änderungen nachfolgend im Überblick:

Formales und Allgemeines

Auch für das neue SMF, welches wie das alte in weitgehender Parallele zum EU-GMP-Leitfaden in neun Kapitel gegliedert ist, wird ein Umfang von 25-30 Seiten empfohlen, nunmehr ergänzt durch acht Appendizes. Das SMF ist als Bestandteil des Dokumentensystems jetzt mit Versionsnummer, Inkraftsetzungsdatum und Reviewdatum zu führen, die Appendizes

können dabei ausdrücklich separat gelenkt werden. Bereits der erste Abschnitt des SMF katapultiert uns in die Moderne: zusätzlich zu den üblichen Kontaktinformationen wird eine eindeutige Identifizierung des Betriebs anhand von GPS-Daten oder einer D-U-N-S-Nummer [4] gefordert.

Herstellungserlaubnis und GMP-Zertifikat werden in Form von Appendizes Bestandteil des SMF. (Alternativ ist ein Verweis auf die EudraGMP-Datenbank zulässig.) Die ebenfalls für einen der Appendizes vorgesehene Liste der Darreichungsformen ist somit nur noch dann erforderlich, wenn diese Information der Herstellungserlaubnis beziehungsweise dem EudraGMP-Datenbank-Eintrag nicht entnommen werden kann.

Zusätzlich sind die behördlichen GMP-Inspektionen der letzten fünf Jahre unter Angabe der inspizierenden Behörde aufzulisten. Nach wie vor sind die nicht-pharmazeutischen Aktivitäten des Betriebs anzugeben. Weitere Informationen, die in der Vergangenheit Bestandteil des ersten SMF-Kapitels waren, finden sich nunmehr in den Kapiteln 2, 3 und 4 wieder.

Modernes Qualitätsmanagement mit Weitblick

Im Rahmen der Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems in Kapitel 2 des SMF sind die dem System zugrundeliegenden Standards (EU-/US-GMP, ISO etc.) anzugeben und um eine Übersicht etwaig vorhandener Zertifizierungen und Akkreditierungen zu ergänzen – ein gelungener Blick über den Tellerrand. Noch größeres Gewicht als in der Vergangenheit wird jetzt auf den Prozess der Freigabe von Fertigprodukten gelegt; im Fokus steht hierbei die Sachkundige Person (QP). Die Qualifikationsanforderungen an diese Position sind ebenso zu beschreiben wie die Rolle der QP bei Quarantäne und Freigabe sowie im Hinblick auf die Zulassungscompliance und – im Falle mehrerer QPs – deren gegenseitige Verantwortungsabgrenzung.

Gänzlich neu ist die Frage nach spezialisierten Kontrollstrategien wie Process Analytical Technology (PAT), Real Time Release, Parametrischer Freigabe etc. Ebenso neu ist die detaillierte Beschreibung des Qualitätsrisikomanagements, der ein ganzes Teilkapitel gewidmet ist. Auffällig im Kapitel 5 (Dokumentation) ist der ebenfalls neu hinzugekommene Abschnitt zu den externen Archiven: sofern deren Dienste in Anspruch genommen werden, sind die dort aufbewahrten Dokumentenarten aufzulisten, außerdem ist anzugeben, innert welchen Zeitraums die Dokumentation von dort wieder zu beschaffen ist.

Die „Hardware“ – Räume und Ausrüstungen

Deutlich detaillierter als zuvor sind jetzt in den Kapiteln 4 und 6 die Zusammenhänge zwischen Produktionsaktivitäten und den entsprechenden Räumlichkeiten darzustellen. Sofern für verschiedene Märkte in jeweils marktspezifischen Räumlichkeiten produziert wird, ist dies in den Lageplänen des SMF zu vermerken. In den Raumplänen der Produktionsbereiche sind nicht nur Details zu Raumklassifizierung und Druckdifferenzen anzugeben, darüber hinaus sind die Produktionstätigkeiten (z. B. Mischen, Füllen, Verpacken, Lagern) den einzelnen Bereichen konkret zuzuordnen. Erstmals sind auch Lagepläne für die Läger und Lagerbereiche vorzulegen.

Wie bisher sind Angaben zur Lüftung und zum Wassersystem erforderlich, neu hinzugekommen sind Informationen zu Versorgungseinrichtungen wie Dampf, Stickstoff, Druckluft etc. Die Übersicht über die Geräte in Produktion und Qualitätskontrolle wird ergänzt um die Kennzeichnung kritischer Geräteteile, Angaben zu den GMP-kritischen Geräteteilen sowie zur Reinigung produktberührender Oberflächen.

Kein Mensch ist eine Insel ...

... und das gilt auch für die pharmazeutischen Unternehmen des 21. Jahrhunderts. Und so ist es nur konsequent, dass der

zunehmenden Globalisierung die wohl umfassendsten SMF-Neuerungen geschuldet sind. Auch wenn der Schwerpunkt des SMF seinem Zweck entsprechend unverändert auf der Beschreibung der betrieblichen Aktivitäten vor Ort liegt, so sind viel detaillierter und konkreter als bisher die Vernetzungen des Unternehmens über die gesamte Lieferkette darzustellen. Die entsprechenden Angaben in den Kapiteln 2 und 8 des SMF reichen dabei vom Bezug der Ausgangsstoffe über die Beteiligung von Lohnherstellern und Auftragslaboren bis hin zum Vertrieb der Bulk- und Fertigprodukte.

Bei den verwendeten Ausgangsstoffen stehen dabei die Lieferantenqualifizierung und das Auditprogramm im Vordergrund, ergänzt um die Information, welche Maßnahmen bei (Verdacht auf) Fälschung ergriffen werden. Um die Sicherheit der eingesetzten Materialien geht es auch bei den jetzt erforderlichen Angaben zur TSE-Compliance.

Im Hinblick auf die eigentliche Herstellung und Prüfung der Arzneimittel gehen die erforderlichen Angaben zu etwaigen Lohnherstellern und Auftragslaboren über die bisher übliche Aufzählung weit hinaus: detaillierten Fließdiagrammen, welche das Ineinandergreifen ausgelagerter und selbst ausgeführter Tätigkeiten konkret abbilden, ist ein eigener Appendix vorbehalten. Außerdem ist zu erläutern, wie die Verantwortungsabgrenzung zwischen Auftraggeber und –nehmer bei der Gewährleistung der Zulassungscompliance aussieht.

Tiefgreifende Änderungen gibt es schließlich auch bei den erforderlichen Informationen zum Vertrieb: Es ist anzugeben, welcher Art die Empfänger sind (z. B. Großhändler oder Hersteller), wo (z. B. EU, EWR, Drittstaaten ...) diese lokalisiert sind und wie deren Empfangsberechtigung verifiziert wird. Es ist außerdem konkret zu beschreiben, mittels welcher Maßnahmen (Kontrolle, Monitoring) geeignete Transportbedingungen sichergestellt werden. Und zur Forderung nach Informationen zur Gewährleistung der Produktrückverfolgung

barkeit gesellt sich die sehr konkrete Frage, wie der Hersteller verhindert, dass sich seine Produkte in illegalen Vertriebskanälen wiederfinden.

Erfolgsstory GMP – was nicht mehr im Site Master File steht

Da der vorgesehene Gesamtumfang des SMF unverändert geblieben ist, kann es kaum verwundern, dass angesichts der vielen neuen Informationen auf einige althergebrachte Angaben nunmehr verzichtet wird. Teilweise sind diese Streichungen sicher Ausdruck der Erfolge der letzten Jahre (so ist GMP-konformes Gerätemanagement heute bei Weitem selbstverständlicher als noch vor ein oder zwei Jahrzehnten), teilweise sind sie vermutlich schlicht der Tatsache geschuldet, dass in vielen SMFs zu diesen Themen bislang nur wenig Erhellendes zu lesen war. Wie auch immer: Angaben zur Wartung, Qualifizierung und Kalibrierung von Räumen und Geräten dürfen zukünftig ebenso entfallen wie Angaben zum Schulungssystem, den Gesundheitsanforderungen und der Personalhygiene.

GMP – quo vadis?

Zwei Kernthemen dominieren jetzt das Site Master File und springen beim Lesen der neuen „Anleitung“ sofort ins Auge: die wachsende Bedeutung der vielfältig einsetzbaren Werkzeuge eines modernen risikobasierten Qualitätsmanagements einerseits und die in Zeiten globaler Märkte erforderlichen Abwehrmaßnahmen zum Schutz vor beständig zunehmender Arzneimittelfälschung und illegalem Vertrieb andererseits. Das aktuelle Site Master File und seine Geschichte spiegeln somit Beides wider: die Erfolge, Errungenschaften und beständige Weiterentwicklung pharmazeutischen Qualitätsmanagements ebenso wie die immer neuen Herausforderungen in einer zunehmend globalisierten Welt.

Literatur

[1] - EudraLex – Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Explanatory notes on the preparation of a Site Master File, SAN-CO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603

[2] – Explanatory Notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a Site Master File. PE 008-4 (1. January 2011). PIC/S

[3] – Explanatory Notes for Industry on the preparation of a Site Master File. PE 008-3 (25. September 2007). PIC/S.

[4] Bei der D-U-N-S-Nummer (D-U-N-S = Data Universal Numbering System, eingeführt im Jahr 1962 von Dun & Bradstreet) handelt es sich um einen neunstelligen Zahlencode, der die eindeutige Identifizierung von Unternehmen weltweit ermöglicht. Die D-U-N-S-Nummer wird von Dun & Bradstreet zentral vergeben.

Autorin:

Dr. Stephanie Blum
cirQum, Frankfurt
<http://www.cirQum.de>

SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie

400 Seiten im Ordner
+ Word-Dateien zum Download



- 14 optimierte Muster-SOPs
- Stellenbeschreibungen
- Site Master File
- Mit Kommentaren und Tipps für die Praxis
- Regelmäßige Ergänzungen und Aktualisierungen

Preis: 398,00 € zzgl. MwSt

Autorinnen:

Dr. Stephanie Blum, cirQum
Dr. Christine Oechslein, Apothekerin
Cornelia Wawretschek, GxP Services

Weitere Infos unter

www.gmp-verlag.de/de/gmp-praxiswissen.html