

Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Die einzige Änderung betrifft Abschnitt 6 im Rahmen der verbesserten Anleitung zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen unter Einbeziehung von Kapitel 5.

Termin des Inkrafttretens: 1. März 2015

Grundsätze

Räumlichkeiten und Ausrüstungen müssen so angeordnet, geplant, konstruiert, nachgerüstet und instand gehalten sein, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind. Ihre Anordnung und Ausgestaltung müssen darauf ausgerichtet sein, das Risiko von Fehlern auf ein Minimum herabzusetzen und eine gründliche Reinigung und Wartung zu erlauben, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

Räumlichkeiten

Allgemeine Anforderungen

- 3.1 Die Räumlichkeiten sollten sich in einem Umfeld befinden, das unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimale Risiken für eine Kontamination von Materialien oder Produkten darstellt.

- 3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instand gehalten werden; Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.
- 3.3 Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.
- 3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.
- 3.5 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um den Zutritt Unbefugter zu verhindern. Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.

Produktionsbereiche

- 3.6 Kreuzkontaminationen sollten durch geeignete Bauweise und geeigneten Betrieb von Produktionsanlagen verhindert werden. Die Maßnahmen, um Kreuzkontaminationen zu verhindern, sollten in Einklang mit den Risiken sein. Zur Bewertung und Kontrolle der Risiken sollten die Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements eingesetzt werden. Abhängig von der Höhe des Risikos kann es notwendig sein, Räume und Ausrüstungen den Herstellungs- und / oder Lagerungsaktivitäten fest zuzuordnen, um das Risiko, das von einigen Arzneimitteln ausgeht, zu kontrollieren.

Fest zugeordnete Einrichtungen sind erforderlich, wenn das Arzneimittel ein Risiko darstellt, weil

- i das Risiko nicht ausreichend kontrolliert werden kann durch operative und / oder technische Maßnahmen,
- ii wissenschaftliche Daten von der toxikologischen Bewertung ein kontrollierbares Risiko nicht unterstützen (z.B. allergenes Potential von hoch sensibilisierenden Materialien wie beta-Laktame), oder
- iii relevante Höchstmengen für Rückstände, wie von der toxikologischen Bewertung abgeleitet, nicht zufrieden stellend durch eine validierte Methode festgelegt werden können.

Weitere Hinweise können in Kapitel 5 und in den Anhängen 2,3,4,5 und 6 gefunden werden.

- 3.7 Die Räumlichkeiten sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den erforderlichen Reinheitsklassen.
- 3.8 Ausreichende Arbeits- und Zwischenprodukt-Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung der Materialien ermöglichen, um das Risiko von Verwechslungen unterschiedlicher Arzneimittel oder ihrer Bestandteile zu minimieren, Kreuzkontamination zu vermeiden und um die Gefahr, irgendeinen Produktions- oder Kontrollschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, zu verringern.
- 3.9 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen und offenen Fugen sein und keine Partikel abgeben und eine leichte und gründliche Reinigung und, wenn nötig, Desinfektion erlauben.
- 3.10 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so konstruiert und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen. Für Wartungszwecke sollten sie möglichst von außerhalb der Produktionsbereiche zugänglich sein.
- 3.11 Abflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappe versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie jedoch erforderlich sind, sollten sie flach sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.
- 3.12 Produktionsbereiche sollten wirkungsvoll belüftet sein, mit Belüftungssystemen (einschließlich Temperatur- und, falls nötig, Luftfeuchtigkeits- und Filterkontrollsystemen), die den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sind.
- 3.13 Das Abwiegen von Ausgangsstoffen sollte üblicherweise in einem separaten, für diesen Zweck konstruierten Wägeraum durchgeführt werden.

- 3.14 An Stellen, an denen Staub entstehen kann (z.B. bei der Probenahme, beim Abwiegen, Mischen, Verarbeiten und Abpacken trockener Produkte), sollten besondere Maßnahmen ergriffen werden, um Kreuzkontamination zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern.
- 3.15 Die Räumlichkeiten, in denen Arzneimittel verpackt werden, sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden.
- 3.16 Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.
- 3.17 Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, vorausgesetzt, dass sie kein Risiko für die Produktion darstellen.

Lagerbereiche

- 3.18 Die Lagerräume sollten ausreichend groß sein, um eine ordnungsgemäße Lagerung der verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten zu erlauben: Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte, in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Produkte.
- 3.19 Die Lagerräume sollten so konstruiert oder nachgerüstet sein, dass gute Lagerungsbedingungen gewährleistet sind. Vor allem sollten sie sauber und trocken sein sowie in einem angemessenen Temperaturbereich gehalten werden. Wenn besondere Lagerungsbedingungen (z.B. hinsichtlich Temperatur, Luftfeuchtigkeit) erforderlich sind, so sollten diese geschaffen, kontrolliert und überwacht werden.
- 3.20 In den Annahme- und Versandbereichen sollten die Materialien und Produkte vor dem Wetter geschützt sein. Annahmebereiche sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Behälter mit eingehenden Materialien erforderlichenfalls vor der Einlagerung gereinigt werden können.
- 3.21 Wenn der Quarantänestatus durch Lagerung in abgetrennten Bereichen gewährleistet wird, müssen diese deutlich gekennzeichnet und der Zutritt für Befugte eingeschränkt werden. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System sollte die gleiche Sicherheit bieten.

- 3.22 Normalerweise sollte die Probenahme von Ausgangsstoffen in einem abgetrennten Bereich erfolgen. Wenn die Probenahme jedoch im Lagerbereich durchgeführt wird, sollte diese in einer Weise erfolgen, die Verunreinigungen oder Kreuzkontamination verhindert.
- 3.23 Zurückgewiesene, zurückgerufene oder zurückgegebene Materialien oder Produkte sollten in abgesonderten Bereichen gelagert werden.
- 3.24 Hochaktive Materialien oder Produkte sollten in sicheren und geschützten Bereichen gelagert werden.
- 3.25 Bedrucktes Verpackungsmaterial wird als kritisch für die Konformität des Arzneimittels angesehen, spezielle Aufmerksamkeit sollte daher auf die sichere und geschützte Lagerung dieser Materialien gerichtet werden.

Qualitätskontrollbereiche

- 3.26 Normalerweise sollten Kontrolllaboratorien von den Produktionsbereichen abgetrennt sein. Dies gilt insbesondere für Laboratorien zur Kontrolle von biologischen und mikrobiologischen Produkten sowie von Radiopharmaka, die zudem auch voneinander getrennt sein sollten.
- 3.27 Kontrolllaboratorien sollten so konstruiert sein, dass sie sich für die darin vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen ausreichend groß sein, damit Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden. Für die Aufbewahrung von Proben und Protokollen sollte ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein.
- 3.28 Separate Räume können notwendig sein, um empfindliche Instrumente vor Erschütterungen, elektrischen Störeinflüssen, Feuchtigkeit usw. zu schützen.
- 3.29 In Laboratorien, in denen mit besonderen Substanzen wie biologischen oder radioaktiven Proben umgegangen wird, sind spezielle Maßnahmen erforderlich.

Nebenbereiche

- 3.30 Aufenthalts- und Erfrischungsräume sollten von anderen Bereichen getrennt sein.
- 3.31 Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollten leicht erreichbar und der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktions- oder Lagerräumen stehen.
- 3.32 Werkstätten sollten, soweit möglich, von Produktionsbereichen getrennt sein. Wenn Einzelteile und Werkzeuge im Produktionsbereich gelagert werden, sollten sie in dafür vorgesehenen Räumen oder Schränken aufbewahrt werden.
- 3.33 Räume, in denen Tiere gehalten werden, sollten von den anderen Bereichen gut isoliert sein und über einen separaten Eingang (Tierzugang) und separate Belüftungsanlagen verfügen.

Ausrüstung

- 3.34 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert, angeordnet und gewartet werden, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.
- 3.35 Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten die Qualität der Produkte nicht in irgendeiner Weise gefährden.
- 3.36 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt. Sie sollte nach detaillierten, schriftlichen Verfahren gereinigt und nur sauber und trocken aufbewahrt werden.
- 3.37 Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung sollte so gewählt und eingesetzt werden, dass sie selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellt.
- 3.38 Die Ausrüstung sollte so installiert sein, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht.
- 3.39 Die für die Produktion verwendete Ausrüstung sollte für die Produkte kein Risiko darstellen. Kein mit dem Produkt in Berührung kommendes Ausrüstungsteil darf mit diesem so in Wechselwirkung treten, dass die Produktqualität beeinträchtigt wird und damit ein Risiko entsteht (egal ob reaktiv, additiv oder absorptiv).

- 3.40 Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen.
- 3.41 Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Geeignete Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden.
- 3.42 Fest installierte Rohrleitungen sollten deutlich mit der Angabe des Inhalts und, wo angezeigt, mit der Fließrichtung gekennzeichnet sein.
- 3.43 Leitungen für destilliertes und demineralisiertes Wasser und, wo angezeigt, andere Wasserleitungen sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt werden, die genaue Angaben über die akzeptable mikrobiologische Verunreinigung und die bei Überschreitung der Grenzwerte zu treffenden Maßnahmen enthalten.
- 3.44 Schadhafte Ausrüstung sollte, wenn möglich, aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder zumindest deutlich als schadhaft gekennzeichnet werden.