

Für die Bereiche Pharma, Food und Kosmetik gelten verschiedene GMP-Vorgaben



Veränderungen im Kosmetikbereich betreffen im Wesentlichen Kennzeichnungsangaben und Verbot bestimmter Bestandteile

WEIT MEHR ALS NUR PAPIER

GMP in Pharma, Food und Kosmetik Die Produkte der Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie mögen noch so unterschiedlich sein, die Branchen haben dennoch zahlreiche Gemeinsamkeiten. Die gute Herstellungspraxis – GMP – spielt in allen drei Herstellungsbereichen eine zentrale Rolle. Der Beitrag gibt einen Überblick über GMP und die wesentlichen Vorgaben der Bereiche Pharma, Lebensmittel und Kosmetik, bei denen vor allem Hygieneaspekte eine zentrale Rolle spielen.

Alle drei Bereiche werden aufgrund der hohen Ansprüche beim Verbraucherschutz immer mehr reglementiert, Verstöße gegen vorhandene Regelungen immer stärker geahndet. Viele Anforderungen sind in ihren Grundzügen zunächst ähnlich; es wer-

deutet dies „Gute Herstellungspraxis“ oder besser „Anerkannte Regeln der Guten Herstellungspraxis“. Unter GMP versteht man ein umfassendes Qualitätssicherungssystem, das bei der Herstellung bestimmter Produkte beachtet werden muss, um größtmöglichen Verbraucherschutz zu erzielen. Ursprünglich wurden GMP-Regeln zunächst für Arzneimittel geschaffen, da – im Falle minderer Qualität – von diesen Produkten die größten Gefahren für Mensch oder Tier ausgehen. GMP-Regeln wurden nach und nach in immer mehr Industrie- und Produktionszweige überführt, letztendlich in all diejenigen Bereiche, in denen die Produkte an Mensch oder Tier angewandt werden.

Leider gibt es nicht ein spezielles GMP-Regelwerk, vielmehr existieren verschiedenste Vorgaben. Welche dieser Vorgaben konkret anzuwenden sind, welche davon verbindlich sind und wel-

che den Stand von Wissenschaft und Technik präsentieren, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Ein erster wichtiger Aspekt ist die Frage, welche Produkte hergestellt werden, beispielsweise Arzneimittel, Wirkstoff, Lebensmittel, Kosmetik oder Futtermittel. Ein weiterer wichtiger Aspekt: Wo werden die Produkte hergestellt oder verkauft – etwa in den USA, in Europa oder Asien? Erfolgt dies ausschließlich in Europa, gelten auch nur die europäischen Vorgaben. Werden die Produkte jedoch in die USA importiert, müssen die US-amerikanischen Vorgaben eingehalten werden. Darüber hinaus spielt es eine Rolle, wie Produkte hergestellt werden, zum Beispiel chemisch oder biologisch, steril oder nicht steril, oder wie Produkte an Mensch oder Tier verabreicht werden, etwa oral, parenteral oder topisch. Unabhängig von den zuvor genannten Faktoren und branchenunabhängig verfolgen GMP-



Autor

Peter Bappert, Head of API & Chemistry, Gempex

den unter anderem Themen wie Rückverfolgbarkeit, Kennzeichnung, geprüfte Qualität oder qualifiziertes Personal behandelt. Produktionstechnologien sind teilweise vergleichbar.

GMP im Überblick

Der Begriff GMP wird nun seit rund 45 Jahren verwendet und steht für Good Manufacturing Practice. Übersetzt be-

Für die Bereiche Pharma, Food und Kosmetik gelten verschiedenste Vorgaben.

Für Pharmazeuten

- In Deutschland ist die Herstellung von Arzneimitteln im Arzneimittelgesetz (AMG) verbindlich geregelt.
- Die weitergehende Umsetzung findet sich in der rechtsverbindlichen Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) wieder, die seit 6. September 2006 gültig ist und die bisherige Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) ablöst.
- Auf europäischer Ebene leitet sich aus der Richtlinie 91/356/EWG der so genannte EG-GMP-Leitfaden ab, die GMP-Grundlagen der EU.

Für Lebensmittelhersteller

Zentrale Neuerungen aus dem „Lebensmittelhygiene“-Paket der EG sind (nationales Recht seit 1. Januar 2006)

- Zusammenlegung Lebensmittel und Futtermittel,
- Einführung einer Zentralen Lebensmittelüberwachung,
- Verschärfung der Anforderungen an Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit,
- erhöhte Anforderungen an die Primärproduktion (Ausgangs- und Hilfsstoffe),
- in Deutschland seit Mitte 2007 in Kraft: AVV Lebensmittelhygiene und die „Durchführungsverordnung“ zum Lebensmittelhygienerecht

Für Kosmetik-Hersteller

Die Ergänzungen im Kosmetikbereich betreffen im Wesentlichen

- Kennzeichnungsangaben (Inhalte sowie Haltbarkeit) und
- Verbot bestimmter Bestandteile (zum Beispiel krebserzeugend).



Bei Lebensmitteln gelten verschärfte Anforderungen an Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit

Regeln immer dieselben drei Kernziele:

- Vermeiden jeglicher Art von Kontaminationen,
- gleich bleibende, reproduzierbare Produktqualität sowie
- Rückverfolgbarkeit.

Gleichgültig, welche Anforderungen im Detail an die Produkte oder deren Herstellung gestellt werden, diese lassen sich immer wieder auf eines dieser drei Kernziele zurückführen.

Pharma: GMP-Vorreiter ist die FDA

Die Herstellung von Arzneimitteln wird in Deutschland im Arzneimittelgesetz (AMG) verbindlich geregelt. Ende August 2005 ist die 14. AMG Novelle in Kraft getreten, die insbesondere für biologische Produkte sowie für Wirkstoffe einige interessante Neuerungen hervorbrachte. Die weitergehende Umsetzung des AMG findet sich in der rechtsverbindlichen Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) wieder, die seit 6. September 2006 gültig ist und die bisherige Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) ablöst. Auf europäischer Ebene leitet sich aus der Richtlinie 91/356/EWG der so genannte EG-GMP-Leitfaden ab, die GMP-Grundlagen der EU. Weitergehende Leitlinien in Form von Anhängen (Annexes) zum EG-GMP-Leitfaden regeln verschiedene Detailthemen. In Europa ist ferner die aktuelle EU-Richtlinie 2004/27/EG von zentraler Bedeutung,

bei der es um die Schaffung eines Gemeinschaftscodexes für Hersteller von Humanarzneimitteln geht. Bewegt man sich außerhalb des Wirtschaftsraumes der EU, regelt ein zwischenstaatliches Abkommen der ehemaligen EFTA-Staaten, die PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention Scheme), das Thema GMP. Der PIC/S-GMP-Leitfaden ist mit wenigen Ausnahmen wortgleich mit dem europäischen Pendant. Vorreiter für die meisten GMP-Regeln pharmazeutischer Produkte war und ist die FDA, die US-amerikanische Food and Drug Administration.

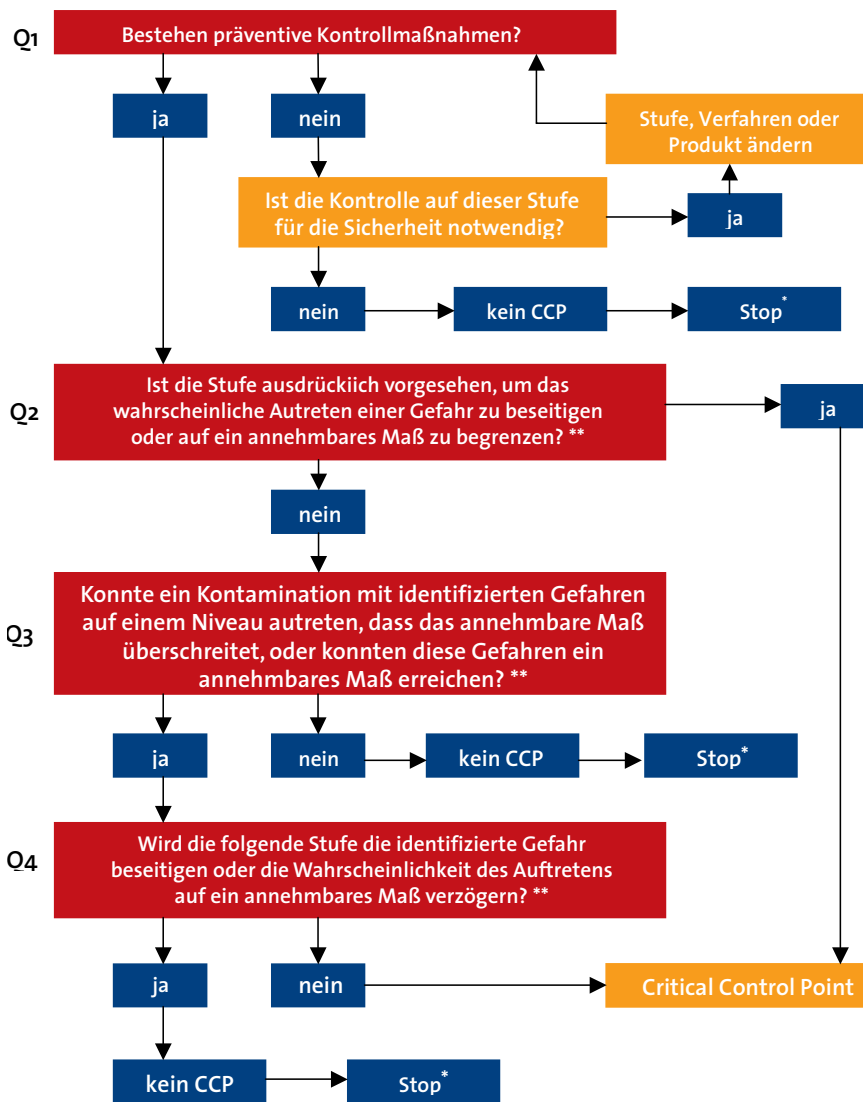
In den USA gilt zunächst der „Food Drug and Cosmetic Act“ als gesetzliche Grundlage. Die GMP-Regeln für pharmazeutische Produkte sind im Code of Federal Regulations 21 CFR Part 210/211 aufgeführt. Darüber hinaus veröffentlicht die FDA weitergehende Interpretationen im GMP-Umfeld, in der Regel entweder als Industrieempfehlung (Guidance for Industry) oder als Leitfaden für die Inspektoren (Guide to Inspection). Die FDA ist in der Kommunikation vorbildlich. So sind auf den Internetseiten der FDA jede Menge weiterer höchst interessanter und hilfreicher Informationen zu finden, wie etwa Warning Letters, Manuals oder Präsentation von FDA-Inspektoren. Weltweite Vorgaben zu GMP werden durch die World Health Organization (WHO) vorgenommen. Die Grundregeln sind in den so genannten „Technical Report Se-

ries“ zu finden. Durch die International Conference on Harmonization (ICH) wird eine Harmonisierung der GMP-Regeln für die der ICH zugehörigen Bereiche USA, Japan und Europa angestrebt. Im Bereich Pharmazeutischer Wirkstoffe ist dies mit dem ICH Q7 bereits weitestgehend gelungen.

Lebensmittel: Zentrale Neuerungen im EG-Paket

In den letzten Jahren gab es im Lebensmittelbereich verschiedene Neuerungen, die einige bereits seit langem gültige und längst überholte Vorgaben ablösten oder um bislang fehlende Aspekte ergänzten. So ging im September 2005 das neue Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) in geltendes Recht über und löste das bereits rund 30 Jahre alte Lebensmittelbedarfsgegenständegesetz (LMBG) ab. Diese wesentliche Änderung stellt die nationale Umsetzung Europäischer Vorgaben (EG-Basisverordnung 178/2002) dar. Im Sog der EG-Basisverordnung existieren auf europäischer Ebene noch weitere Verordnungen, im Wesentlichen das so genannte „Lebensmittelhygienepaket“ mit den Verordnungen zur EG 852/2004, 853/2004 und 854/2004. Diese Verordnungen sind seit dem 1. Januar 2006 unmittelbar anzuwendendes Recht in allen Mitgliedsstaaten und lösen damit in der BRD langjährige Vorschriften ab. Die zentralen Neuerungen aus dem neuen „EG-Paket“ sind:

HACCP-Entscheidungsbaum nach Codex Alimentarius



* Weitergehen zur nächsten im beschriebenen Verfahren erkannten Gefahr

** Bei der Festlegung der CCPs im HACCP-Plan ist es notwendig, die annehmbaren oder nicht annehmbaren Niveaus unter Berücksichtigung der allgemeinen Ziele festzulegen

- Zusammenlegung Lebensmittel und Futtermittel,
- Einführung einer Zentralen Lebensmittelüberwachung,
- Verschärfung der Anforderungen an Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit und
- erhöhte Anforderungen an die Primärproduktion (Ausgangs- und Hilfsstoffe).

Die konsequente Fortführung dieser Neuerungen findet sich in der BRD ferner in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (AVV) Lebensmittelhygiene (in Kraft seit September 2007) und der Verordnung zur Durchführung von Vorschriften des gemeinschaftlichen Lebensmittelhygienerechts (Durchführungsverordnung, in Kraft seit August 2007) wieder.

In den USA wird das Thema Lebensmittel auf der gleichen gesetzlichen Grundlage wie Arzneimittel geregelt, dem „Food Drug and Cosmetic Act“. Die Interpretationen des Gesetzes für Lebensmittel sind analog zu Arzneimitteln im Code of Federal Regulations (CFR) zu finden. Während in Deutschland oder Europa im Zusammenhang mit Lebensmittel nicht von GMP gesprochen wird, befindet sich der GMP-Bezug im 21 CFR 110 bereits im Titel (Current Good Manufacturing Practice ... for Human Food).

Zentraler Bestandteil beim Umgang und bei der Herstellung von Lebensmitteln ist die Einführung und Umsetzung eines HACCP-Systems (Hazard Analysis Critical Control Point). Hierunter versteht man ein Kontrollsystem, welches die Identifizierung, Bewertung und Beherrschung von Gefahren für die Lebensmittelqualität zum Ziel hat. HACCP ist eine zentrale Forderung der Lebensmittelregulierung, sowohl auf Bundesebene als auch in Europa und USA. Das HACCP-System geht zurück auf einen weltweiten, im Jahre 1960 gemeinsam durch die WHO und die FAO (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen) herausgegebenen Lebensmittelstandard, den so genannten Codex Alimentarius. Ausgangspunkt für ein HACCP-System ist eine entsprechende Risikoanalyse. Bei der Ermittlung der so genannten Kritischen Kontrollpunkte (CCPs) empfiehlt es sich den Entscheidungsbaum nach Codex Alimentarius anzuwenden.

Kosmetik: Verbraucherschutz weiter gestärkt

Bereits seit der 6. EU Änderungsrichtlinie für kosmetische Mittel müssen kosmeti-

Hygienedefinitionen im Vergleich

Pharma	Lebensmittel	Kosmetik
Nach AMWHV, § 6 (2) Anforderungen an die Hygiene:	Nach Codex Alimentarius, Definition Lebensmittelhygiene:	Nach IKW Kosmetik GMP Definition Betriebshygiene:
... müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein.... Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten...	Alle Bedingungen und Maßnahmen, die erforderlich sind, um die Sicherheit ... des Lebensmittels ... zu gewährleisten	... alle Maßnahmen zur Produkt- und Personalhygiene ... in einen Zustand zu versetzen ... der eine hygienisch einwandfreie Produktqualität ermöglicht

sche Produkte und deren Wirkstoffe nach Kosmetik-GMP-Regeln hergestellt werden. Seit 2003 existiert bereits die 7. Änderung 2003/15/EG der Kosmetikrichtlinie. Hier wurde, entsprechend dem Trend bei Arznei- und Lebensmitteln, der Verbraucherschutz weiter gestärkt. Die ergänzenden Regelungen betreffen im Wesentlichen:

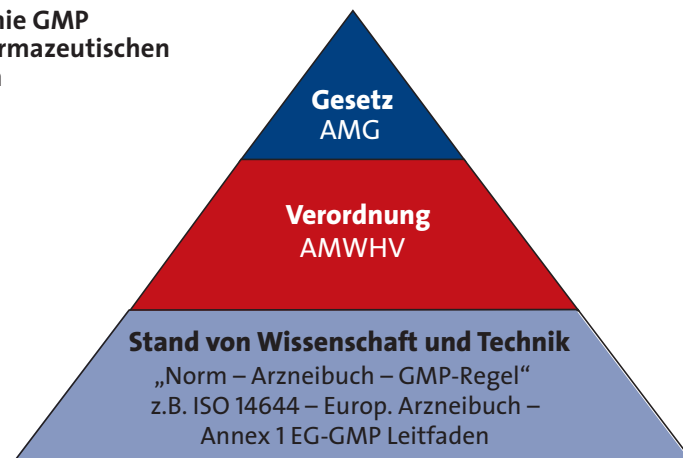
- Kennzeichnungsangaben (Inhalte sowie Haltbarkeit) und
- Verbot bestimmter Bestandteile (krebs-erzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend).

Die Europäische Kommission plant aktuell eine Änderung der EG-Kosmetikrichtlinie. Die Umsetzung der Europäischen Vorgaben in nationales Recht erfolgt über die Kosmetikverordnung (Verordnung über kosmetische Mittel, 1997, 37. Änderung vom Juni 2005). GMP-Regeln, vergleichbar den Regeln bei Arzneimitteln oder auch Lebensmitteln, existieren nicht in vergleichbarer Form von behördlicher Seite. Am nächsten kommen in Deutschland in diesem Zusammenhang die Kosmetik-GMP-Regeln des IKW (Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V.). In den USA gilt auch für Kosmetika die gleiche gesetzliche Grundlage wie für Arzneimittel und Lebensmittel, der „Food Drug and Cosmetic Act“. In den USA muss im Zusammenhang mit kosmetischen Produkten beachtet werden, dass Wirkstoffe, die dazu dienen, Krankheiten zu behandeln und zu verhindern, im Sinne einer FDA grundsätzlich als pharmazeutisches Produkt gelten und damit auch unter die Regelung pharmazeutischer Produkte fallen. Im Zusammenhang mit kosmetischen Produkten betrifft dies beispielsweise die wirksamen Bestandteile in Sonnenschutzcremes oder Wirkstoffe in Zahnpasten.

GMP: Branchenübergreifende Anforderungen

Auch wenn in den drei Bereichen Pharma, Lebensmittel und Kosmetik teilweise

Hierarchie GMP im pharmazeutischen Bereich



recht unterschiedliche Institutionen existieren und damit auch unterschiedliche Regeln gelten, so gibt es doch verschiedene ähnliche, ja sogar identische Forderungen, die es gilt umzusetzen. Dies sind zum Beispiel:

- Rückverfolgbarkeit,
- eindeutige Produktkennzeichnung,
- Qualitätsanforderungen an Endprodukte, aber auch an Roh- und Hilfsstoffe,
- qualifiziertes Personal (Ausbildung und Schulung),
- geeignete Produktionsanlagen und Räume sowie
- Festlegen, Umsetzen und Einhalten von Hygieneanforderungen.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Technologien, die in allen drei Produktbereichen gleichermaßen Anwendung finden. Ob dies nun geschlossene Apparate- oder Maschinenformen, vorwiegend in hochwertiger Edelstahlausführung, betrifft oder aber „gut reinigbare“ Anlagen, die in Hygienic Design ausgeführt werden, oder gar Reinraumausführungen in Bereichen mit offenem Produkthandling – es gibt zahlreiche Parallelen und Überschneidungen. Am Beispiel des Themas Hygiene kann dieser Zusammenhang recht gut erläutert werden. Betrachtet man sich

beispielsweise die Definitionen zum Thema Hygiene aus zentralen Regelwerken der drei Bereiche Pharma, Lebensmittel und Kosmetik, sind grundsätzliche Parallelen erkennbar.

Auch die folgenden Grundzüge einer – nennen wir sie mal „Guten Hygienepraxis“ – müssen konsequent in allen kritischen Bereichen der Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikproduktionen gleichermaßen betrachtet werden. Dazu gehören

- nicht Essen, Trinken, Rauchen im Produktionsbereich;
- direkten Produktkontakt vermeiden;
- Vermeiden persönlicher Gegenstände (Schmuck oder ähnliches);
- persönliche Hygiene einhalten (Händewaschen);
- keine Krankheitserreger in das Produkt einbringen;
- regelmäßige Reinigung der Produktionsbereiche;
- Schutz gegen Ungeziefer.

Trotz der teilweise doch sehr unterschiedlichen Produkte Arzneimittel, Lebensmittel und Kosmetika haben alle drei Bereiche eines gemeinsam, den Grundgedanken von Good Manufacturing Practice, nämlich den größtmöglichen Verbraucherschutz. ■