

GMP- Regularien: mehr als nur Papier

Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie haben viel gemeinsam, so unterschiedlich ihre hergestellten Produkte auch sein mögen: Die sogenannte Gute Herstellungspraxis – GMP – spielt in allen drei Bereichen eine zentrale Rolle. Vor allem Hygieneaspekte sind für die Pharma, Lebensmittel und Kosmetikbranche entscheidend.

Alle drei Bereiche werden aufgrund der prinzipiell hohen Ansprüche beim Verbraucherschutz, aber auch aufgrund regelmäßig vorkommender Skandale immer mehr reglementiert. Verstöße gegen vorhandene Regelungen werden immer stärker geahndet. Viele Anforderungen sind in ihren Grundzügen zunächst ähnlich; es werden unter anderem Themen behandelt wie Rückverfolgbarkeit, Kennzeichnung, geprüfte Qualität oder qualifiziertes Personal. Auch Produktionstechnologien sind teilweise vergleichbar – zum Beispiel Hygiene-Design mit gut zu reinigenden Maschinen und Apparaten oder Reinräumen.

Über 50 Jahre GMP

Der Begriff GMP existiert seit über 50 Jahren und steht für Good Manufacturing Practice. Übersetzt bedeutet 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 erreichen. Ursprünglich wurden GMP-Regeln zunächst für Arzneimittel geschaffen, da – im Falle minderer Qualität – von diesen Produkten große Gefahren für Mensch oder

Tier ausgehen. GMP-Regeln wurden nach und nach in weitere Industrie- und Produktionszweige überführt, letztendlich in all diejenigen Bereiche, in denen Produkte an Mensch oder Tier angewandt werden.

Der Autor

Peter Bappert, Managing Director, Gempex

Leider gibt es nicht ein übergreifendes GMP-Regelwerk für alle Anwendungsfälle, hierzu ist die Welt der Produkte und Anwendungen zu komplex; es existieren vielmehr verschiedene Vorgaben. Welche dieser Vorgaben konkret anzuwenden sind, welche davon gesetzlich verbindlich sind und welche den Stand von Wissenschaft und Technik präsentieren, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Ein erster Aspekt ist die Frage, welche Produkte hergestellt werden, beispielsweise Arzneimittel, pharmazeutische Wirkstoffe oder Hilfsstoffe, Lebensmittel, Futtermittel, Kosmetika oder Medizinprodukte. Ein weiterer wichtiger Aspekt: Wo werden die Produkte hergestellt oder verkauft – etwa nur in Deutschland oder in ganz Europa, den USA oder in Asien? Werden Produkte beispielsweise in die USA importiert, sind die US-amerikanischen Vorgaben einzuhalten, unabhängig davon, welche Regelungen im Herstellerland gelten. Darüber hinaus spielt es eine Rolle, wie Produkte hergestellt werden, zum Beispiel auf chemischen oder biotechnologischen Wege, in steriler oder nicht steriler Weise, oder wie Produkte verabreicht werden, etwa oral, parenteral oder topisch.

Unabhängig von den zuvor genannten Faktoren und branchenunabhängig, verfolgen GMP-Regeln stets dieselben drei Kernziele: Das Vermeiden jeglicher Art von Kontaminationen, eine gleichbleibende, 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. Die weitergehende Umsetzung des AMG findet sich in der rechtsverbindlichen Arzneimittel-



Bild: waldemar - Fotolia

Die richtigen GMP-Vorgaben für den richtigen Bereich zu finden, kann eine Herausforderung darstellen.

und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) wieder, seit September 2006 unverändert in Kraft. Seither sind auch die bis dato nicht rechtsverbindlich geregelten Wirkstoffe integriert und damit eindeutig gesetzlich geregelt. Auf europäischer Ebene leitet sich aus der Richtlinie 91/356/EWG der sogenannte EG-GMP-Leitfaden ab, die GMP-Grundlagen der EU. Dieser Leitfaden besteht aus einem Teil für Arzneimittel, einem Teil für Wirkstoffe und ergänzenden Dokumenten. Weitergehende Leitlinien in Form von Anhängen zum EG-GMP-Leitfaden regeln verschiedene Detailthemen. 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 jedoch 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 Inspections).

Weltweite Vorgaben zu GMP nimmt die World Health Organization (WHO) vor. Die Grundregeln sind in den sogenannten „Technical Report Series“ zu finden. Die International Conference on Harmonization (ICH) strebt eine weltweite Harmonisierung der GMP-Regeln an. Im Bereich Pharmazeutischer Wirkstoffe ist dies mit dem ICH Q7 bereits weitgehend gelungen. Dieser wurde von der EU in den EG-GMP-Leitfaden Teil 2 übernommen und von der FDA als Guidance for Industry.

Lebensmittel: GMP als Begriff verankert

Im Lebensmittelbereich gab es in den letzten gut zehn Jahren verschiedene Neuerungen, die einige schon seit langer Zeit gültige und längst überholte Vorgaben abgelöst oder um bislang fehlende Aspekte ergänzt haben. So ging im September 2005 das neue Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) in geltendes Recht über und löste das bereits rund 30 Jahre alte Lebensmittelbedarfsgegenstandesgesetz (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 sogenannte „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 diesem „EG-Paket“ sind:

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

Das konsequente Fortführen dieser Neuerungen findet sich in der BRD in weiteren Regularien wieder, unter anderem in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (AVV) Lebensmittelhygiene, der Verordnung zur Durchführung von Vorschriften des gemeinschaftlichen Lebensmittelhygienerechts (Durchführungsverordnung) sowie der Lebensmittelhygieneverordnung (LMHV). Mittlerweile ist der Begriff GMP auch in der Lebensmittelregulierung angekommen. So beschreibt die EU-Verordnung Nr. 2023/2006 die gute Herstellungs-

praxis für Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. 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 in Analogie zu Arzneimitteln im Code of Federal Regulations (CFR) zu finden. Während in Deutschland oder Europa im Zusammenhang mit Lebensmitteln nicht durchgängig 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 bei Umgang und Herstellung von Lebensmitteln – sowie den Substanzen die mit Lebensmitteln in Berührung kommen – ist die Einführung und Umsetzung eines HACCP-Systems (Hazard Analysis Critical Control Point). Dies bezeichnet ein Kontrollsystem, das 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 den 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 sogenannten Codex Alimentarius. Ausgangspunkt für ein HACCP-System ist ein etabliertes und beschriebenes Herstellungs-, Anlagen- und Hygienekonzept. Anhand dieses Konzeptes erfolgt eine systematische Gefahrenanalyse mit dem Ziel, sogenannte Kritische Kontrollpunkte (CCPs) zu ermitteln, bei denen



Bilder: pengyou92 + bankrx - Fotolia

eine Gefahr für den Verbraucher bzw. die Produktsicherheit vorliegt. Für diese CCPs wird folgend ein Risikomanagementsystem aufgebaut.

Kosmetik: Verbraucherschutz weiter gestärkt

Bereits seit der 6. EU Änderungsrichtlinie für kosmetische Mittel müssen kosmetische Produkte und deren Wirkstoffe nach Kosmetik-GMP-Regeln hergestellt werden. Seit 2010 ist die EG-Kosmetikverordnung 1223/2009 in Kraft. Sie stärkt entsprechend dem Trend bei Arznei- und Lebensmitteln den Verbraucherschutz. Die ergänzenden Regelungen betreffen im Wesentlichen Marktüberwachung und Registrierung, Zusammensetzung und Kennzeichnungsangaben, Sicherheitsbewertung sowie Einschränkungen für bestimmte Stoffe.

Die Umsetzung der Europäischen Vorgaben in nationales Recht erfolgt über die Kosmetikverordnung. Rechtsverbindliche GMP-Regeln, vergleichbar den Regeln bei Arzneimitteln, existieren nicht in ähnlicher Form für Kosmetika. Am nächsten kommen in Deutschland in diesem Zusammenhang die Kosmetik-GMP-Regeln des IKW (Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V.). Diese waren Vorreiter für die mittlerweile etablierte Norm DIN EN ISO 22716 Kosmetik – Gute Herstellungspraxis (GMP) – Leitfaden zur guten Herstellungspraxis von 2007. Während die DIN EN ISO 22716 vor allem für Kosmetik-Fertigprodukte gedacht ist, wurde mit EFfCI-GMP ein Industriestandard speziell für kosmetische Inhaltsstoffe geschaffen. Vorreiter war von der IPEC (Industrieverband der pharmazeutischen Hilfsstoffhersteller) ein GMP-Leitfaden für pharmazeutische Hilfsstoffe. Die EFfCI – European Federation for Cosmetic Ingredients – hat mit dem GMP-Guide for Cosmetic

Der Grundgedanke von GMP: Größtmöglicher Verbraucherschutz mit dem Ziel, Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Produkte sicherzustellen.

Ingredients einen GMP-Standard einschließlich Zertifizierungsmöglichkeit für kosmetische Inhaltsstoffe geschaffen.

In den USA gilt auch für Kosmetika die gleiche gesetzliche Grundlage wie für Arzneimittel und Lebensmittel, der „Food Drug and Cosmetic Act“. Dort ist zu beachten, dass Wirkstoffe, die dazu dienen, Krankheiten zu behandeln und zu verhindern, im Sinne der FDA grundsätzlich als pharmazeutisches Produkt gelten und damit auch

ÜBERSICHT

GMP-Regularien

Für die Bereiche Arzneimittel, Lebensmittel und Kosmetika existiert keine einheitliche GMP-Leitlinie.

- Für Arzneimittelhersteller gilt:

In Deutschland ist die Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen im Arzneimittelgesetz (AMG) verbindlich geregelt. Die weitergehende Umsetzung findet sich in der rechtsverbindlichen Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) wieder. Auf europäischer Ebene gilt der EG-GMP-Leitfaden: Teil 1 für Arzneimittel und Teil 2 für Wirkstoffe.

- Für Lebensmittelhersteller gilt:

„Lebensmittelhygiene“-Paket der EG (nationales Recht seit 1. Januar 2006): Zusammenlegung von Lebensmitteln und Futtermitteln, zentrale Lebensmittelüberwachung, verschärfte Anforderungen an Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit, erhöhte Anforderungen an die Primärproduktion (Ausgangs- und Hilfsstoffe), national umgesetzt über das LFGB.

- Für Kosmetik-Hersteller gilt:

EG-Kosmetikverordnung 1223/2009 mit Regelungen zu Marktüberwachung und Registrierung, Zusammensetzung und Kennzeichnungsangaben, Sicherheitsbewertung, Einschränkung für bestimmte Stoffe; als nicht rechtsverbindliche GMP-Leitlinie existiert die DIN EN ISO 22716 Kosmetik GMP.

unter die Regelung pharmazeutischer Produkte fallen. Im Zusammenhang mit kosmetischen Produkten betrifft dies beispielsweise die wirksamen Bestandteile in Sonnenschutzcremes oder in Zahnpasta.

Branchenübergreifende Anforderungen

Auch wenn in den drei Bereichen Pharma, Lebensmittel und Kosmetik 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 Ausgangs-, Zusatz- und Hilfsstoffe
- qualifiziertes Personal (Ausbildung und Schulung)
- geeignete Produktionsanlagen und Räume
- Festlegen, Umsetzen und Einhalten von Hygieneanforderungen

Aufgrund der vergleichbaren Forderungen existieren auch zahlreiche Technologien, die in allen drei Produktbereichen gleichermaßen Anwendung finden. Ob dies nun geschlossene Apparate- oder Maschinenformen, vorwiegend in hochwertiger Edelstahlausführung, „gut zu reinigende“ Anlagen, die in Hygienic Design ausgeführt werden oder Reinraumausführungen in Bereichen mit offenem Produkthandling betrifft – es gibt zahlreiche Parallelen und Überschneidungen. Am Beispiel der Hygiene lässt sich dieser Zu-

sammenhang recht gut erläutern. Betrachtet man die Definitionen zum Thema Hygiene aus zentralen Regelwerken der drei Bereiche Pharma, Lebensmittel und Kosmetik, sind grundsätzliche Parallelen erkennbar.

Auch die folgenden Grundzüge einer „Guten Hygienepraxis“ sind konsequent in allen kritischen Bereichen der Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikproduktionen gleichermaßen zu betrachten. Dazu gehören:

- nicht essen, trinken, rauchen im Produktionsbereich
- direkten Produktkontakt vermeiden
- kein Tragen persönlicher Gegenstände (Schmuck oder Ähnliches)
- persönliche Hygiene einhalten (Händewaschen)
- keine Krankheitserreger in das Produkt
- regelmäßige Reinigung der Produktionsbereiche
- Schutz gegen Ungeziefer

Trotz der teilweise doch sehr unterschiedlichen Produkte Arzneimittel, Lebensmittel und Kosmetika, haben alle drei Bereiche den Grundgedanken von GMP gemeinsam: Den größtmöglichen Verbraucherschutz mit dem Ziel, Qualität, Wirksamkeit/Funktionalität und Unbedenklichkeit der Produkte sicherzustellen. ●



Weitere Beiträge zum Thema GMP finden Sie auf www.pharma-food.de/1706pf615 – oder über den QR-Code.