

# Good Manufacturing Practice - GMP

Matts Ramstorp, BioTekPro AB, Malmö

(Artikel publicerad i RentFoRum 2000:1)

*Kvalitetstänkande genomsyrar dagens industri i allt högre utsträckning. Utnyttjandet av interna kvalitetsmanualer och total kvalitetscertifiering av verksamheten utgör idag ett naturligt inslag i de allra flesta företag. Inom framför allt den läkemedelsproducerande industrin finns ett begrepp som kallas GMP, som är en förkortning av Good Manufacturing Practice, vilket kan anses vara en typ av regelverk för att styra kvalitet hos de producerade produkterna.*

*Vad är då GMP? Vad är skillnaden mellan GMP och HACCP, vilket av många betecknas som livsmedelsindustrins svar på GMP? I detta och nästkommande delmoment behandlas GMP såväl som HACCP för att ge en övergripande bild av vad dessa två benämningar egentligen står för.*

## **Varför finns Good Manufacturing Practice?**

För att förklara varför man utnyttjar GMP, är det enklast att studera tillverkningen av läkemedelspreparat förr och nu. Historiskt sett har alla typer av läkemedelspreparat tidigare tillverkats och kontrollerats under ett direkt och personligt ansvar av en apotekare, dvs en farmaceut. Detta tillvägagångssätt innebar att en och samma person hade full kontroll under hela tillverkningsprocessen, förpackning etc.

I samband med att tillverkningen av olika former av läkemedel industrialiserades, kom den i detta sammanhang fabriksbaserade produktionen att bli svårare, för att inte säga helt omöjlig, att övervakas och styras på samma sätt som tidigare, av en och samma person. Genom att den personliga hanteringen och den personliga övervakningen minskade, ökade behovet av strikta och klara regler för de personer som arbetade med tillverkningen. Det var vid detta tillfälle som Good Manufacturing Practice – GMP kom in i bilden.

Speciellt framkom behovet av klara rutiner och riktlinjer under 1960-talet i USA, då den Amerikanska hälsovårdsmyndigheten, Food and Drug Administration (FDA), formulerade en serie regler, som idag finns inskrivna som en del av lagtexten och som går under benämningen GMP. Bakgrunden till att man initierade denna arbetsmetodik var bland annat en rad olyckliga händelser och misstag, som resulterade i felaktigheter i produktionen av läkemedelsprodukter, bestående av sammanblandning av olika produkter, otillräckligt rena ögonsalvor som gav upphov till blindhet, infekterade råvaror som orsakade salmonellainfektioner etc.

## **Vem använder GMP?**

Det bakomliggande syftet med alla former av tillverkningsprocesser, är att tillverka produkter som håller en önskad kvalitet, dvs att de producerade produkterna motsvarar krav och förväntningar som en eventuell kund har på produkten ifråga. Kvalitet och kvalitetssystem har utvecklats sedan slutet av 2:a världskriget och har systematiserats på så sätt att i stora drag alla typer av företag kan arbeta efter dessa principer. Speciellt genom formulerandet av ISO 9000- standarderna har det blivit tillgängligt på ett sätt som ger de respektive företagen en möjlighet att dokumentera vilken kvalitet de har i tillverkning, hantering etc, av olika produkter och tjänster.

I många fall har man diskuterat hur man kontrollerar och styr kvalitet under tillverkning. Traditionellt sett har man sedan mycket lång tid tillbaka genomfört produktion och tillverkning av olika typer av produkter, framför allt baserat på det som kallas för slutproduktskontroll. Slutproduktskontroll innebär dessvärre uttryckliga begränsningar för det tillverkande företaget beroende på två huvudanledningar. Den ena anledningen är att en slutproduktskontroll genomförs först då "allt är klart", dvs man kan inte göra något annat än att konstatera faktum. Med andra ord kan man i detta fallet endast konstatera om korrekt kvalitet uppnåtts eller ej. Den andra anledningen ligger i att slutproduktskontroll inte alls är helt säker att utnyttja för vissa industrigrenar, ett fenomen som klart framgår av följande exempel.

I den första boken om renhetsteknik, "Renhetsteknik och Rena Rum – En introduktion" (1997), konstateras att det finns två helt olika typer av industrigrenar, främst indelade på vilken typ av produkt som produceras och hur den färdiga produkten kontrolleras och testas. I den ena kategorin industrigrenar återfinns till exempel mikroelektronikindustrin, vilken bland annat producerar halvledare. Under tillverkningen produceras dessa produkter varefter det i en slutproduktskontroll konstateras om produkten fungerar som det är tänkt. Man genomför med andra ord en funktionskontroll. De produkter som har den önskade effekten och funktionen godkänns och levereras ut till kund, medan alla de produkter som anses vara utan avsedd funktion avskiljs och kasseras.

I den andra gruppen av industrigrenar återfinns läkemedels- och livsmedelsindustrin. De produkter som dessa båda industrier tillverkar kontrolleras primärt, inte utifrån den funktion produkten har, utan oftare med utgångspunkt från säkerhet för konsumenten och (eller) användaren av produkten.

De tester och analyser som utförs på dessa produkter består nästan uteslutande av så kallade "förstörande tester", vilket i praktiken innebär att produkterna efter genomförd analys och test är så skadade eller negativt påverkade att de inte kan levereras ut till kund eller konsument. För att erhålla ett antal försäljningsbara produkter innebär detta, både ekonomiskt och praktiskt, att man inom läkemedels- och livsmedelindustrin tar ut ett statistiskt relevant antal produkter ur en tillverknings-batch för att genomföra dessa kontroller. Med andra ord innebär detta att man inom till exempel läkemedelsindustrin kan erhålla fullständig kontroll av

utfallet i en produktion genom att testa alla de producerade produkterna, men detta innebär också, som en direkt följd, att man förstört alla produkter och därmed inte har några kvar att leverera ut till kund!

Slutproduktskontroll har, som indikerats ovan, klara begränsningar. För att öka utbytet av godkända produkter under en tillverkning, dvs produkter som är möjliga att sälja och leverera ut till kund, har industrin i allt större utsträckning övergått från så kallad slutproduktskontroll (Quality Control – QC) till att idag mer fokusera på kvalitetsstyrning (Quality Assurance – QA), för att på så sätt styra produktionen under tillverkningens gång så att korrekt och önskvärd kvalitet uppnås.

### **Vilken ska användas: GMP eller HACCP?**

Att styra processen mot uppsatta mål och krav utnyttjas inom både Good Manufacturing Practice – GMP och inom Hazard Analysis Critical Control Point – HACCP. Trots detta är dessa två helt olika. Generellt sett kan man säga att GMP sätter produkten i fokus på ett sådant sätt att helheten vad avser kvalitet tas i anspråk, medan HACCP endast fokuserar på säkerheten för konsumenten, i form av sjukdomsalstrande mikroorganismer, konsumentskadliga kemikalier och främmande föremål etc, vad avser den tillverkade produkten och därmed inte är någon form av arbets sätt för att uppnå total kvalitet!

GMP är en nödvändighet att arbeta efter i de fall då man tillverkar framför allt läkemedelsprodukter. HACCP utnyttjas främst inom livsmedelsindustrin som ett hjälpmedel för att styra produktionen, så att de tillverkade produkterna är icke-skadliga för konsumenterna, och utgör en del av egenkontrollen som föreligger inom den livsmedelsproducerande industrin.

En intressant observation i detta sammanhang är, att allt fler livsmedelföretag börjar snegla på GMP, då de efter arbetet med ISO 9000 och HACCP ser stora fördelar med att arbeta även med GMP. Men vad innehåller den och på vilket sätt kan man dra fördelar av GMP?

### **Vad är GMP?**

GMP är förkortningen av Good Manufacturing Practice, vilka tagits fram av US Food and Drug Administration (FDA) under överinseende av Federal Food, Drug and Cosmetics Act. Dessa regelverk, vilka är lagstaddade i USA, ställer krav på tillverkare, hanterare och förpackare av läkemedel, medicinsk utrustning, vissa livsmedel och blodprodukter. GMP har som förebyggande syfte att tillse och försäkra sig om att respektive produkter är både säkra och rena såväl som effektiva. Med andra ord kan man konstatera att GMP utgör ett kvalitetssteg inom tillverkningen för att tillse att företag som arbetar efter GMP minimerar eller eliminerar möjligheten för förorening, sammanblandning och (eller) andra felkällor.

I praktiken innebär detta att kunder och konsumenter skyddas från produkter som inte är effektiva eller till och med farliga. På motsvarande vis kan man konstatera att företag som inte uppfyller de krav som ställs i GMP kan ge upphov till ytterst allvarliga konsekvenser, inte bara för konsumenterna och användarna av produkten, utan även i samband med återkallande av produkter, stämningsansökningar, böter och till och med fängelse.

Good Manufacturing Practice tar upp en lång rad faktorer som påverkar utfallet i en produktion, allt ifrån hur man behandlar dokumentation, personalens kvalifikationer, sanering och rengöring, renhet, verifiering av utrustning, processvalidering, till hur man hanterar reklamationer och återkallande av produkter. De allra flesta kraven i GMP är generella och är möjliga att tolka inom en relativt stor sfär, vilket medför att varje GMP-användare individuellt kan besluta, hur man på bästa och mest tillförlitliga sätt ska implementera de olika kraven. Med andra ord ger GMP en möjlighet till stor flexibilitet, men också ett stort ansvar, för att tolkningen sker på ett sådant sätt att kraven passar in och har en klart definierad betydelse för varje individuellt företag eller verksamhet.

Framför allt i USA finns en benämning vad beträffar GMP som kallas för "cGMP". Detta lilla c står för det engelska ordet "current", vilket betyder "nu rådande". Denna markering är till för att påminna företag som arbetar efter GMP, att alltid arbeta med tekniker och system som är uppdaterade, för att på så sätt motsvara kraven enligt GMP. Anledningen till att cGMP utnyttjas, beror på det enkla faktum att de olika system och tekniker som till exempel utnyttjades för cirka 10 – 15 år sedan och som var fullgoda vid det tillfället, inte med nödvändighet uppfyller de krav som föreligger idag.

För att sammanfatta denna inledning om GMP kan man enkelt konstatera att GMP anses som ett arbetsredskap som finns till som ett stöd och en hjälp för att uppfylla krav och fordringar samt funktion inom ett företag. GMP-krav utgörs i stort av sunt förnuft, vilket kan utnyttjas för att förbättra ett företag på dess väg att genom kvalitetsanstängningar, ständigt bli bättre. Då man läser om eller diskuterar GMP ser man oftast till de lagtexter eller normtexter, vilka på ett mer generellt sett beskriver kraven, men GMP är inte bara regler på ett papper, det är snarare ett verktyg för att förbättra den totala funktionen hos all personal och alla de olika moment som erfordras för att tillverka produkter av hög och jämn kvalitet.

### **Vad innehåller G.M.P**

Man kan i detta sammanhang skilja på två typer av GMP. Den första är den som gäller för läkemedelsindustrin. I USA finns CFR 210 and 211 – Drug cGMP Regulation, enligt nedan:

### **Part 210 Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General**

210.1 Status of current good manufacturing practice regulations

210.2 Applicability of current good manufacturing practice regulations

201.3 Definitions

## **Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals**

### **Subpart A – General provisions**

211.1 Scope

211.3 Definitions

### **Subpart B – Organization and personnel**

211.22 Responsibilities of quality control unit

211.25 Personnel qualifications

211.28 Personnel responsibilities

211.34 Consultants

### **Subpart C – Buildings and Facilities**

211.42 Design and construction features

211.44 Lightning

211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling

211.48 Plumbing

211.50 Sewage and refuse

211.52 Washing and toilet facilities

211.56 Sanitation

211.58 Maintenance

### **Subpart D - Equipment**

211.63 Equipment design, size and location

211.65 Equipment construction

211.67 Equipment cleaning and maintenance

211.68 Automation, mechanical and electronic equipment

211.72 Filters

### **Subpart E – Control of components and drug product container and closures**

211.80 General requirements

211.82 Receipt and storage of untested components, drug products containers and closures

211.84 Testing and approval of rejection of components, drug products containers and closures

211.86 Use of approved components, drug products containers and closures

211.87 Retesting of approved components, drug product containers and closures

211.89 Rejected components, drug product containers and closures

211.94 Drug product containers and closures

### **Subpart F – Production and process controls**

211.100 Written procedures. Deviations

211.101 Charge-in of components

211.103 Calculation of yield

211.105 Equipment identification

211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products

211.111 Time limitations of production

211.113 Control of microbiological contamination

211.115 Reprocessing

### **Subpart G – Packaging and labelling control**

211.122 Materials examination and usage criteria

211.125 Labelling issuance

211.130 Packaging and labelling operations

211.132 Tamper-evident packaging requirements for over-the-counter human drug products

211.134 Drug product inspection

211.137 Expiration dating

### **Subpart H - Holding and distribution**

211.142 Warehouse procedures

211.150 Distributions procedures

### **Subpart I – Laboratory controls**

211.160 General requirements

211.165 Testing and release for distribution

211.166 Stability testing

211.167 Special testing requirements

211.170 Reserve samples

211.173 Laboratory animals

211.176 Penicillin contamination

### **Subpart J – Records and reports Subpart**

211.180 General requirements

211.182 Equipment cleaning and use log

211.184 Component, drug product container, closure and labelling records

211.186 Master production and control records

211.188 Batch production and control records  
211.192 Production record review  
211.194 Laboratory records  
211.196 Distribution records  
211.198 Complaint files

**Subpart K – Returned and salvaged drug products**

211.204 Returned drug products  
211.208 Drug product salvaging

**Livsmedels GMP**

På motsvarande vis finns också en GMP för livsmedelsindustrin (USA) "21 CFR Part 110 – Food cGMP Regulations", med följande innehåll:

**Part 110 – Food cGMP Regulations**

**Subpart A – General provisions**

110.3 Definitions  
110.5 Current good manufacturing practice  
110.10 Personnel  
110.19 Exclusions

**Subpart B – Buildings and facilities**

110.20 Plants and grounds  
110.35 Sanitary operations  
110.37 Sanitary facilities and controls

**Subpart C – Equipment**

110.40 Equipment and utensils

**Subpart D - Reserved**

**Subpart E – Production and process controls**

110.80 Processes and controls  
110.93 Warehousing and distribution

**Subpart F - Reserved**

**Subpart G - Defect action levels**

110.110 Natural or unavoidable defects in food for human use that present no health hazard

**Referens:**

**cGMP 's / Food Plant Sanitation**

Wilbur A. Gould 1994  
ISBN 0-930027-21-3  
CTI Publications Inc