

1

Einleitung

Dr. Nadine Frankenberg

BiognoSYS AG, Wagistraße 21, 8952 Schlieren, Schweiz

1.1 Wieso „GMP im Labor“?

GMP (engl. *good manufacturing practice*), die Gute Herstellungspraxis, im Labor? Wieso findet im Labor nicht generell GLP (engl. *good laboratory practice*), die Gute Laborpraxis, Anwendung? Solche und ähnliche Fragen begegnen mir hin und wieder in Trainings, und sie sind berechtigt, da für Außenstehende der Begriff GLP irreführend ist. GLP findet zwar auch Anwendung in Laboren, allerdings hauptsächlich für toxikologische Prüfungen im präklinischen Bereich. Aber GLP ist nicht der einzige Qualitätsstandard, der für Labors relevant ist. Neben den Normen ISO17025 für Test- und Kalibrierlaboratorien sowie ISO15189 für medizinische Laboratorien ist GMP ein weiterer Qualitätsstandard, der u. a. die Anforderungen für die Durchführung von Analysen regelt.

Generell ist kein Qualitätsstandard besser als ein anderer. Alle haben ihre Berechtigung. Ihre Unterschiede sind historisch bedingt und durch den Geltungsbereich geprägt. Des Weiteren sind GLP und GMP rechtlich geregelt und behördlich überwacht, während die ISO Normen freiwillige Qualitätsstandards sind, die durch sogenannte „benannte Stellen“ überprüft werden.



Verschiedene Qualitätsstandards können in einem Labor Anwendung finden. Der anzuwendende Qualitätsstandard richtet sich nach dem Geltungsbereich. Neben GMP spielen auch GLP und die Normen ISO17025 für Test- und Kalibrierlaboratorien sowie ISO15189 für medizinische Laboratorien als Qualitätsstandards in Laboren eine Rolle.

1.2 Wann findet GMP im Labor Anwendung?

GMP regelt die Anforderungen für die Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Außerdem findet GMP im Bereich Lebensmittel und Kosmetika Anwen-

2 | 1 Einleitung

dung, dieses Buch fokussiert sich allerdings auf GMP im pharmazeutischen Bereich. Ein wichtiger Teil der Herstellung ist auch die Qualitätskontrolle. Hier wird im Labor die Qualität der Rohstoffe, hergestellten Arzneimittel und Wirkstoffe analytisch geprüft. Kapitel 6 des *EU-GMP-Leitfadens* Teil I regelt die Qualitätskontrolle von Arzneimitteln; im Part II ist in Kap. 8 die Überprüfung von In-Prozess-Kontrollen erläutert und Kap. 11 befasst sich mit der Qualitätskontrolle von Wirkstoffen. Eine gute Analytik begleitet den Herstellungsprozess und kann so frühzeitig Abweichungen in der Herstellung und letzten Endes des Produktes aufdecken. Dies bedeutet aber nicht, dass Qualität in einen Prozess oder ein Produkt hineingeprüft werden kann. Damit dies nicht passiert, gibt es die GMP-Regeln. Was an welchen Prozessschritten mit welcher Analytik überprüft wird, hängt stark vom Herstellungsprozess ab. So unterscheidet sich ein biologischer Herstellungsprozess (z. B. Herstellung von rekombinanten Antikörpern mittels Zellkultur und chromatografische Aufreinigung) in seiner Komplexität von der Herstellung chemischer Substanzen. Diese Komplexität soll sich in der Qualitätskontrolle widerspiegeln. Hilfreich an dieser Stelle sind die Erfahrungen während der Prozessentwicklung dieses und ähnlicher Prozesse und die Anwendung eines risikobasierten Ansatzes zur Definition der benötigten Analytik.

Neben der Analytik zur Freigabe einer Arzneimittel- oder Wirkstoffcharge werden im Qualitätskontrolllabor auch Stabilitätsprüfungen durchgeführt. Proben verschiedener Chargen werden bei unterschiedlichen Bedingungen für einen definierten Zeitraum gelagert und anschließend in festgelegten Intervallen (z. B. 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 Monate) analysiert. Die Analysenergebnisse müssen den im Stabilitätsplan festgelegten Spezifikationen entsprechen. Des Weiteren wird evaluiert, ob ein Trend der Ergebnisse über die Zeit zu erkennen ist. Stabilitätsuntersuchungen in der Entwicklung eines Arzneimittels dienen u. a. der Festlegung der Haltbarkeit.

Zusätzlich müssen Ausgangsstoffe für die Herstellung analytisch überprüft werden. Auch wenn ein Analysenzertifikat vom Hersteller des Ausgangsstoffs vorhanden ist, wird zumindest die Identität im Qualitätskontrolllabor überprüft.

1.3 Welche Analytik wird benötigt?

Die Festlegung der benötigten Analytik hängt, wie oben bereits erwähnt, stark von der Art des Arzneimittels bzw. des Wirkstoffs ab. So sind die analytischen Methoden zur Qualitätskontrolle von chemischen Wirkstoffen (engl. *small molecules*) hauptsächlich zur Bestimmung der Identität, Reinheit und des Gehalts standardisierte Methoden, die häufig auch für verschiedene Wirkstoffe angewendet werden können. Die Herstellung biologischer Wirkstoffe oder Arzneimittel (z. B. Antikörper) ist deutlich komplexer, und daher ist auch die Analytik komplexer und umfangreicher. Für viele bereits zugelassene Arzneimittel, Arzneimittelfamilien und Rohstoffe gibt es in Arzneibüchern Monografien. Monografien beschreiben die Beschaffenheit eines bestimmten Arzneimittels sowie Methoden zur Qualitätskontrolle.



Exkurs Arzneibücher: Arzneibücher, auch Pharmakopöen genannt, sind amtliche Standardwerke für den Apothekenbetrieb und die industrielle Herstellung. Sie sind verbindlich gültig. Der Begriff Pharmakopöe stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Medizin herstellen“. In Deutschland gelten das *Deutsche Arzneibuch (DAB)*, das *Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.)* und das *Homöopathische Arzneibuch (HAB)*. Des Weiteren gibt es Arzneibücher in anderen Ländern wie z. B. der USA, Japan und der Schweiz. Sie heißen entsprechend *US Pharmacopoeia*, *Japanese Pharmacopoeia* und *Pharmacopoeia Helvetica*.

Arzneibücher bestehen aus einem allgemeinen Teil und einem speziellen Teil mit Monografien. Sie sind eine Sammlung anerkannter Regeln und Standards zur Beschaffenheit und Qualität von Arzneimitteln und deren Inhaltsstoffen. Die Europäische Pharmakopöe wird vom European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) in Straßburg ausgearbeitet. Ziel der Europäischen Pharmakopöe ist ein einheitlicher Qualitätsstandard für Arzneimittel in Europa und darüber hinaus.

1.4 Analysenparameter und Methoden

Am Beispiel der Acetylsalicylsäure-Monografie der *Ph. Eur.* erlangt man einen Überblick über mögliche Methoden zur Qualitätskontrolle von chemischen Wirkstoffen.

- Aussehen durch visuelle Beurteilung der Farbe und Beschaffenheit
- Identität mittels Infrarotabsorptionsspektroskopie, Schmelzpunktanalyse
- Gehaltsbestimmung mittels Titration mit Salzsäure
- verwandte Substanzen und Verunreinigungen durch Flüssigchromatografie
- Schwermetalle
- Trocknungsverlust mittels Trocknung im Vakuum
- Sulfatasche durch Veraschen mit Schwefelsäure

Bei der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln in Tablettenform gehören die Testung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (*uniformity of dosage units*) und die Freisetzungsprüfung (*dissolution test*) zu den wichtigsten Prüfungen. Die meisten Prüfungen sind im allgemeinen Kapitel der Arzneibücher oder in der jeweiligen Monografie beschrieben.

Die Prüfung von Wirkstoffen und Arzneimitteln aus biotechnologischer Herstellung ist weitaus komplexer. Zudem sind nicht alle Methoden im Arzneibuch beschrieben und für neu entwickelte Wirkstoffe bestehen keine Monografien.

Neben generellen Tests wie pH, Osmolalität und Aussehen sowie Farbe, Klarheit und Opaleszenz finden spezielle chromatografische Methoden Anwendung. Es werden verschiedene Methoden zur Bestimmung der strukturellen Integrität, Identität und Heterogenität angewendet. Dazu gehören *peptide map*, Bestimmung geladener Varianten und Glykosylierung. Bei der Bestimmung der Reinheit wird zwischen prozess- und produktspezifischen Verunreinigungen unterschieden. Zu den prozessspezifischen Verunreinigungen gehören die sogenannten HCP (*host cell proteins*, Proteine aus der Wirtszelle) und Rest-DNA.

4 | 1 Einleitung

Eine Besonderheit bei der Prüfung biotechnologischer Arzneimittel stellen die Aktivitätstests (engl. *potency-assays*) dar. Hier wird die Aktivität des Arzneimittels in einem biologischen Test bestimmt. Diese Tests müssen spezifisch für jedes Arzneimittel entwickelt werden und sollen den Wirkmechanismus im Körper nachstellen. Daher werden hierzu oft zellbasierte Tests oder Antikörper-basierte Immuntests (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) verwendet.



Je komplexer das Arzneimittel bzw. der Wirkstoff, desto komplexer die Analytik in der Qualitätskontrolle.

1.5 Anforderungen an das Labor

Die Anforderungen an die Laborausstattung werden durch die durchgeführten Methoden bestimmt, ganz nach dem Motto: *form follows function*. So findet man in den meisten Qualitätskontrolllaboren physikalische und chemische Analysengeräte, in Laboren, in denen Aktivitätstests durchgeführt werden, zusätzlich noch Geräte für Zellkulturen wie Inkubatoren und Sicherheitswerkbänke. Besondere Anforderungen werden an Labore für mikrobiologische Tests gestellt. Hier muss bei Planung der Arbeitsabläufe und durch bauliche Maßnahmen besonders auf die Verhinderung von Kontaminationen geachtet werden. Außerdem werden ein spezielles Hygienekonzept und mikrobiologische Umgebungskontrollen erwartet.

Risikomanagement

In diesem Buch findet sich an mehreren Stellen der Begriff „Risikomanagement“ oder es ist von einer risikobasierten Entscheidung die Rede. Woher kommt das?

Spätestens mit Inkrafttreten des Leitfadens Q9 der ICH (International Council for Harmonization) zum Thema Qualitätsrisikomanagement im November 2005 hat das Risikomanagement Einzug in die GMP-Welt genommen. Risikomanagement wurde bereits in anderen Branchen wie z. B. der Finanzbranche oder zur Bestimmung von Sicherheitsrisiken verwendet – nun also auch in der pharmazeutischen Industrie.

Die erste Reaktion von vielen, die die ICH Q9 lasen, war sicherlich: „Nicht noch mehr neue Anforderungen implementieren!“ Aber je mehr man sich mit dem Thema befasst, desto klarer wird, dass der Grundgedanke eine Vereinfachung der Arbeit ist; Vereinfachung in dem Sinne, dass Prozesse und damit verbundene Kontrollmaßnahmen sich an den Risiken des Prozesses orientieren sollen.

In der GMP-Welt ist über die Jahre eine steigende Anzahl an Anforderungen und Erwartungen zu beobachten. Manche Firmen haben ein sehr detailliertes Qualitätsmanagementsystem aufgebaut, das viele SOP mit vielen Seiten enthält, die kaum ein Mitarbeiter befolgen kann. Oft sind einfache Prozesse so kompliziert

gestaltet, dass eine Einhaltung (Compliance) kaum möglich ist. Hier kann das Risikomanagement Abhilfe schaffen.

Wieso? Grundlage des Risikomanagements ist eine gründliche Risikoanalyse. Denn nur, wer die Risiken kennt und einschätzen kann, ist in der Lage adäquat zu reagieren. Wird dies nicht angewendet, folgt eine „Überregulierung“ aus der Angst, Fehler zu machen, und um 100 % sicher zu sein. Dies wird oft durch eine Firmenkultur begünstigt, die wenig Fehlertoleranz hat und dadurch zu einer Verunsicherung der Mitarbeiter der Qualitätssicherung führt. Dies hat dann in der Regel eine geringere Risikofreudigkeit zur Folge. Risikomanagement führt zu einem besseren Prozessverständnis auf allen Ebenen.

Beim ersten Lesen der ICH Q9 erscheint das Konzept sehr theoretisch, aber es ist empfehlenswert, den Grundgedanken des Risikomanagements in möglichst viele Bereiche des Qualitätsmanagementsystems zu integrieren. Dazu sind keine komplizierten Prozesse notwendig. Wenn wir ehrlich sind, machen wir auch im Privaten regelmäßig Risikoabschätzungen. Der Unterschied im GMP-Bereich ist, dass diese ausreichend dokumentiert werden müssen. Generell gilt, dass der Grad an Aufwand, Formalität und Dokumentation des Qualitätsrisikomanagementprozesses dem Risiko entsprechen soll.

Wie bestimmt man ein Risiko?

Vor dem Wie stellt sich die Frage nach dem „Wann“. Es gibt bestimmte Qualitätsprozesse, die immer eine Risikoanalyse benötigen, z. B. Änderungen, Abweichungen, Computersystemvalidierungen. Ansonsten gilt: Immer, wenn Entscheidungen begründet dokumentiert werden müssen, ist eine Risikoanalyse hilfreich. Am besten bestimmt man das Risiko eines Prozesses mittels Brainstormings in einem Team aus möglichst unterschiedlichen Bereichen. Der Vorteil liegt darin, dass einerseits jeder Mensch eine unterschiedliche Risikowahrnehmung hat und andererseits durch die unterschiedlichen Bereiche verschiedene Aspekte eines Prozesses betrachtet werden. Da allerdings nicht wegen jeder Risikoanalyse die halbe Firma zusammenkommen kann, ist bei der Auswahl des Teams Augenmaß gefordert. Auch hier gilt: Die Größe des Teams sollte sich am Risiko orientieren.

Im Prinzip kann die Risikoanalyse formlos erfolgen. Steigt man tiefer in das Thema ein, gibt es verschiedene Methoden, die eine Risikoanalyse unterstützen. Eine der am häufigsten verwendeten Methoden ist die *failure mode and effects analysis* (FMEA). Hier werden Risiken nach Auftretenswahrscheinlichkeit, -häufigkeit und Einfluss mit einem vorher festgelegten Punktesystem bewertet. Das Ergebnis dieser Einschätzung ist eine Risikoprioritätszahl (RPZ). Die Höhe der RPZ entscheidet, ob Maßnahmen zur Risikoreduzierung getroffen werden müssen oder nicht.

Eine weitere wichtige Rolle im Risikomanagement spielt die Risikoakzeptanz. Es wird nie möglich – oder zumindest finanziell und ressourcentechnisch nicht

6 | 1 Einleitung

sinnvoll – sein, alle Risiken komplett zu eliminieren. Daher folgt der Risikoanalyse mit der Definition von Maßnahmen zur Risikoreduzierung die Risikoakzeptanz. Hier wird explizit das Restrisiko akzeptiert (oder auch nicht). Dies ist eine gute Möglichkeit, besonders bei heiklen Entscheidungen, auch das Management zu involvieren, um zu vermeiden, dass dem Management die Risiken nicht bewusst waren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein gut implementiertes Risikomanagementsystem dazu beitragen kann, ein effektiv funktionierendes Qualitätsmanagementsystem zu etablieren. Es hilft, Prozesse schmal zu halten und die „Spreu vom Weizen“ zu trennen. Denn nur durch schmale und vernünftige Prozesse ist es dauerhaft möglich, eine gute Qualitätskultur im Unternehmen zu halten und *compliant* zu sein.

1.6 Ziel des Buches

Das Ziel dieses Buches ist einen kurzen Überblick über die besonderen Anforderungen an ein GMP-Qualitätskontrolllabor zu geben. Fokus ist hierbei der deutschsprachige Raum, wobei die Grundlagen auch über diesen Bereich hinaus Gültigkeit haben. Natürlich ist es im Rahmen dieses Buches nicht möglich, alle Themen im Detail abzubilden. Über viele Themen, die hier in einzelnen Kapiteln abgehandelt werden, könnte man allein ganze Bücher schreiben. Dieses Buch soll eher als Grundlage verstanden werden, von der ausgehend weiter in einzelne Themen eingestiegen werden kann. Am Ende jedes Kapitels befindet sich eine Liste an Referenzen, die zur weiteren Lektüre empfohlen werden. Auch soll dieses Buch als Nachschlagewerk dienen, falls der Leser sich weiter in ein Thema einarbeiten möchte.

Dieses Buch wurde von verschiedenen Autoren verfasst, die alle über langjährige Erfahrung im GMP-Bereich verfügen. Bei den Ausführungen handelt es sich um eine Interpretation der referenzierten Richtlinien, die die Erfahrungen der Autoren widerspiegelt. Dennoch muss dies nicht der einzig mögliche Weg zur Umsetzung von GMP im Labor sein. In vielen Bereichen lässt das GMP Handlungsspielraum zu, und jeder, der mit der Umsetzung von GMP in firmeninterne Prozesse betraut ist, sollte sich intensiv mit den gesetzlichen Anforderungen auseinandersetzen, um für die eigene Firma eine geeignete Lösung zu finden. Hierbei sollten die Firmenkultur, Größe der Firma, zur Verfügung stehende Ressourcen und ein risikobasierter Ansatz Anwendung finden.

Des Weiteren empfiehlt sich neben dem Besuch von Trainingsveranstaltungen der Austausch auf entsprechenden Plattformen. Hier wären als Beispiel die Arbeitsgruppen der German Quality Management Association (GQMA e. V.) oder die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV e. V.) zu nennen.