

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort *V*

1 Einleitung *1*

Dr. Nadine Frankenberg

- 1.1 Wieso „GMP im Labor“? *1*
- 1.2 Wann findet GMP im Labor Anwendung? *1*
- 1.3 Welche Analytik wird benötigt? *2*
- 1.4 Analysenparameter und Methoden *3*
- 1.5 Anforderungen an das Labor *4*
- 1.6 Ziel des Buches *6*

2 Regulatorische Grundlagen *7*

Dr. Petra Heim

- 2.1 Entstehung und Meilensteine der Guten Herstellungspraxis *7*
- 2.2 Internationale und nationale GMP-Regularien *10*
 - 2.2.1 Europäische Richtlinien und Leitlinien *10*
 - 2.2.2 US-amerikanische Gesetzgebung *13*
 - 2.2.3 GMP in Deutschland: AMG und AMWHV *15*
 - 2.2.4 Weitere nationale GMP-Regularien *16*
- 2.3 Guidelines und Guidances internationaler Organisationen und deren Entwicklung *17*
 - 2.3.1 World Health Organization (WHO) *17*
 - 2.3.2 International Council for Harmonisation (ICH) *18*
 - 2.3.3 Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) *19*
- 2.4 Gegenseitige Anerkennung behördlicher GMP-Inspektionen *20*
- 2.5 Zulassung von Arzneimitteln *21*
 - 2.5.1 Zulassungsbehörden und Zulassungsverfahren *21*
 - 2.5.2 Zulassungsunterlagen *23*
- 2.6 Testung von Arzneimitteln *24*
- 2.7 Besondere regulatorische Anforderungen im Qualitätskontrolllabor *25*

VIII | *Inhaltsverzeichnis*

- 3 Abgrenzung zu GLP 29**
Dr. Petra Heim
 - 3.1 Die Gute Laborpraxis (GLP) 30
 - 3.1.1 Definition und Gegenstand der Guten Laborpraxis 30
 - 3.1.2 Historie der Guten Laborpraxis 31
 - 3.1.3 Die Gute Laborpraxis in verschiedenen Nationen 32
 - 3.1.4 Die Grundsätze der Guten Laborpraxis 35
 - 3.1.5 Abgrenzung GLP zu GMP 38
 - 3.1.6 GLP und GMP im Praxisvergleich 46
 - Literatur 46
- 4 Verantwortlichkeiten und Qualitätskultur 49**
Jörg Neumann
 - 4.1 Verantwortlichkeiten im Labor 49
 - 4.1.1 Gesetzlicher Rahmen 49
 - 4.1.2 Aufgaben der Qualitätskontrolle 51
 - 4.1.3 Betriebliche Rahmenbedingungen und Verantwortlichkeiten 51
 - 4.2 Kultur 52
 - 4.2.1 Kultur, eine Begriffsbestimmung 52
 - 4.2.2 Kultur und die Rolle der Führungskräfte 53
 - 4.2.3 Kultur und die Rolle der Mitarbeiter 56
 - 4.2.4 Qualitätskultur 57
 - 4.3 Kultur verändern 58
 - 4.4 Steuern mit Zahlen – Performance-Indikatoren 60
 - 4.4.1 Kennzahlen – rückwärtsorientiert oder zukunftsweisend 60
 - 4.4.2 Kulturveränderung steuern mit Kennzahlen 61
 - Literatur 62
- 5 Personal und Training 63**
Michael Baldus
 - 5.1 Einleitung 63
 - 5.2 Anforderungen an das Personal im GMP-Umfeld 64
 - 5.2.1 Allgemeines 64
 - 5.2.2 Anforderungen an die Qualifikation des Personals 65
 - 5.2.3 Spezielle Anforderungen im GMP-Umfeld 66
 - 5.2.4 Personal in Schlüsselstellung 67
 - 5.3 Training und Schulung 68
 - 5.3.1 Synchrone und asynchrone Schulungen 69
 - 5.3.2 Leseschulungen 73
 - 5.3.3 Praktische Schulung und Unterweisung 74
 - 5.3.4 Schulungserfolge monitorieren 75

6	Gerätequalifizierung	79
	<i>Alexandra Schmalenbach</i>	
6.1	Lebenszyklus von Laborgeräten	80
6.2	Risikomanagement	80
6.2.1	Kategorisierung von Laborgeräten	80
6.2.2	Nachvollziehbarkeit der Qualifizierung	81
6.3	Kalibrierung	81
6.4	Qualifizierungsdokumentation	82
6.4.1	Verantwortlichkeiten	83
6.4.2	Validierungsmasterplan	83
6.4.3	Anforderungen an Qualifizierungsdokumentation	84
6.4.4	Design	84
6.4.5	Installation	85
6.4.6	Funktion/Operation	86
6.4.7	Leistung/Performance	87
6.4.8	Qualifizierungsplan und Qualifizierungsbericht	88
6.4.9	Freigabe des Laborgerätes	88
6.5	Weitere Maßnahmen zur Gewährleistung der Funktionsfähigkeit	88
6.5.1	Funktionstests	88
6.5.2	Geräte-SOP	89
6.5.3	Gerätedokumentation	89
6.6	Einbindung Lieferanten in Qualifizierung	90
6.7	Periodischer Review und Requalifizierung	91
7	Validierung computergestützter Systeme	93
	<i>Dr. Thomas Menne</i>	
7.1	Einführung	93
7.2	Warum CSV?	94
7.3	Was ist ein computergestütztes System?	95
7.4	Computersystemvalidierung, ein risikobasierter Ansatz	95
7.4.1	Hard- und Softwarekomponenten	96
7.5	Validierungsansätze	98
7.6	Lebenszykluskonzept	98
7.6.1	Konzeptphase	98
7.6.2	Projektphase	99
7.6.3	Betriebsphase	100
7.6.4	Stilllegungsphase	101
7.7	Fallstricke	102
7.8	Regularien und Guidelines	102

X | *Inhaltsverzeichnis*

- 8 Referenzstandards, Reagenzien und Materialien 105**
Dr. Joachim Ermer
- 8.1 Referenzstandards 106
 - 8.1.1 Referenzstandardtypen 107
 - 8.1.2 Bezugsquellen von Referenzstandards 108
 - 8.1.3 Charakterisierung von Referenzstandards 108
 - 8.1.4 Referenzstandardmanagement im QC-Labor 116
 - 8.2 Reagenzien 118
 - 8.2.1 Eignung von Reagenzien 118
 - 8.2.2 Lagerbedingungen und Verwendbarkeitsfrist von Reagenzien 119
 - 8.2.3 Etikettierung 122
 - 8.3 Materialien 122
 - Literatur 123
- 9 Probenmanagement im QC-Labor 125**
Dr. Ulrike Burget
- 9.1 Allgemeine Hinweise 126
 - 9.2 Definition 126
 - 9.2.1 Proben zur Chargenfreigabe, Referenzproben 127
 - 9.2.2 Rückstellproben 127
 - 9.2.3 Stabilitätsproben 128
 - 9.2.4 Proben aus Inprozesskontrollen 128
 - 9.3 Dokumentation 128
 - 9.4 Transport von Proben 129
 - 9.5 Probeneingang 131
 - 9.5.1 Räumlichkeiten 131
 - 9.5.2 Probenannahme 131
 - 9.5.3 Probenkennzeichnung 132
 - 9.5.4 Probenerfassung 133
 - 9.6 Probenversand an ein Auftragslabor 134
 - 9.7 Probenaufbewahrung 134
 - 9.7.1 Räumlichkeiten zur Probenlagerung 135
 - 9.7.2 Umgebungsbedingungen 135
 - 9.8 Probenvernichtung 137
- 10 Laboratory Information Management System (LIMS) 139**
Hendrik Attema
- 10.1 Was ist ein LIMS? 139
 - 10.2 Hintergrund 140
 - 10.3 Merkmale eines LIMS 141
 - 10.3.1 Arbeitsabläufe 141
 - 10.3.2 Berichterstellung 141
 - 10.3.3 Nutzung 141
 - 10.4 Vorteile eines LIMS 142

- 10.5 Cloud-basierte Lösungen 143
- 10.5.1 Datensicherheit 144
- 10.6 Integration von Software und Geräten 144
- 10.7 Auswahl eines LIMS 144

- 11 Dokumentation 147**
Dr. Nadine Frankenberg
- 11.1 Dokumente 147
- 11.1.1 Unterschriftenregelung 148
- 11.1.2 Site Master File 149
- 11.1.3 Organigramm 149
- 11.1.4 Gebäudeplan 149
- 11.1.5 Qualitätshandbuch 150
- 11.1.6 Spezifikationen 150
- 11.1.7 Validierungsmasterplan 151
- 11.1.8 Managementreview 151
- 11.2 Datenintegrität 152
- 11.2.1 Richtig 153
- 11.2.2 Lesbar 153
- 11.2.3 Zeitgleich 153
- 11.2.4 Original 154
- 11.2.5 Zuordenbar 154
- 11.3 Grundlagen der guten Dokumentationspraxis 154
- 11.3.1 Korrekturen 154
- 11.3.2 Ergänzungen 155
- 11.3.3 Invalidieren leerer Felder 155
- 11.3.4 Seitenzahlen 155
- 11.3.5 Beilagen 155
- 11.3.6 Kopien 156
- 11.4 Dokumentation im Labor 156
- 11.4.1 Dokumentation von Analysen 156
- 11.4.2 Dokumentation der Herstellung von Lösungen und Reagenzien 157
- 11.4.3 Gerätedokumentation 157
- 11.5 SOP 157
- 11.5.1 SOP-Kategorien 158
- 11.5.2 Verfassen von SOP 158
- 11.5.3 Überprüfung 159
- 11.5.4 Genehmigung 159
- 11.5.5 Verteilung 160
- 11.5.6 Regelmäßige Überprüfung 160
- 11.6 Archivierung 160
- 11.6.1 Aufbewahrungsfristen 161
- Literatur 161

XII | Inhaltsverzeichnis

- 12 Validierung und Transfer von analytischen Methoden 163**
Dr. Helmut Lerch
- 12.1 Validierung von analytischen Methoden 164
 - 12.1.1 Richtlinien und regulatorische Dokumente 165
 - 12.1.2 Wann muss eine Validierung durchgeführt werden 166
 - 12.2 Definitionen 166
 - 12.3 Eigenschaften einer analytischen Methode 167
 - 12.3.1 Spezifität (engl. *specificity*) 167
 - 12.3.2 Richtigkeit (engl. *accuracy*) 168
 - 12.3.3 Präzision (engl. *precision*) 169
 - 12.3.4 Nachweisgrenze (engl. *detection limit*) 170
 - 12.3.5 Quantifizierungslimit (engl. *quantitation limit*) 171
 - 12.3.6 Linearität (engl. *linearity*) 172
 - 12.3.7 Bereich (engl. *range*) 172
 - 12.3.8 Robustheit (engl. *robustness*) 172
 - 12.3.9 Methodentypen 173
 - 12.4 Verifizierung von analytischen Methoden 174
 - 12.5 Transfer von analytischen Methoden 174
 - 12.6 Lebenszyklusmanagement von analytischen Methoden 176
 - Literatur 177
- 13 Abweichungen, CAPA und OOS 179**
Laura Völkl
- 13.1 Abweichungen 179
 - 13.1.1 Begriffe 179
 - 13.1.2 Wann ist eine Abweichung zu dokumentieren? 180
 - 13.1.3 Risikokategorien 182
 - 13.1.4 Ursachenanalyse 183
 - 13.2 CAPA 186
 - 13.2.1 Zusammenfassung 186
 - 13.2.2 Beschreibung 187
 - 13.2.3 Prüfung der Wirksamkeit der CAPA (*CAPA effectiveness check*) 188
 - 13.2.4 Wann dürfen Probestestungen wiederholt werden? 188
 - 13.2.5 Trending von Abweichungen und CAPA und ist die Aufzeichnung von Events notwendig? 189
 - 13.3 Out of Specification (OOS) 190
 - 13.3.1 Zusammenfassung 190
 - 13.3.2 Mögliche Ursachen für OOS-Ergebnisse 190
 - 13.3.3 Ablauf der OOS-Untersuchung (*OOS investigation*) 191
 - 13.3.4 Verantwortung des Analytisten 191
 - 13.3.5 Verantwortung der Mitarbeiter in der Qualitätskontrolle 193
 - 13.3.6 OOS-Untersuchung Stufe 1 (*phase 1 investigation*) 193
 - 13.3.7 OOS-Untersuchung Stufe 2 (*phase 2 investigation*) 194
 - 13.3.8 Schlussfolgerung und Bericht 195
 - Literatur 197

14	Änderungskontrolle (Change Control)	199
	<i>Raimund Brett</i>	
14.1	Begrifflichkeiten und regulatorische Grundlagen	199
14.2	Change Control versus Abweichung	200
14.3	Änderungskontrolle: Organisation	201
14.4	Ablauf eines Change Controls	202
14.4.1	Stellen eines Änderungsantrags	203
14.4.2	Bewertung des Änderungsvorhabens	204
14.4.3	Definition der erforderlichen Maßnahmen zur Umsetzung	204
14.4.4	Entscheidung über Annahme und Rückweisung des Antrags	205
14.4.5	Umsetzung der Änderung	205
14.4.6	Abschluss des Änderungsverfahrens	205
14.4.7	Monitoring des geänderten Zustandes	206
14.5	Ursachen von Änderungen	206
14.5.1	Reklamationen	206
14.5.2	Technische Änderungen	206
14.5.3	Änderungen von analytischen Methoden	207
14.5.4	Änderungen durch Anforderungen von Behörden und Kunden	207
14.6	Dokumentation im Zusammenhang mit Änderungen	209
14.6.1	Klassifizierung von Änderungen	209
14.7	Änderungskontrolle: Verwaltung und Monitoring	210
14.8	Lieferanten und Dienstleister	211
15	Lieferantenqualifizierung	213
	<i>Dr. Isabella Berger und DI (FH) Verena Wieser</i>	
15.1	Regulatorische Anforderungen	213
15.2	Rolle des GMP-Labors beim Lieferantenmanagement	215
15.3	Lieferantenmanagement	216
15.3.1	Qualitätswerkzeuge beim Lieferantenmanagement	216
15.3.2	Lieferantenidentifikation	217
15.3.3	Lieferantenauswahl	218
15.3.4	Lieferantenneubewertung und -entwicklung	222
15.3.5	Beendigung der Lieferantenbeziehung	224
16	Selbstinspektionen	225
	<i>Raimund Brett</i>	
16.1	Regulatorische Grundlagen	225
16.2	Was ist der Zweck von Selbstinspektionen?	227
16.3	Management von Selbstinspektionen	228
16.4	Arbeitsanweisung „Selbstinspektionen“	228
16.5	Praktische Aspekte der Selbstinspektionen	234
16.6	Schlussbemerkung	236

XIV | *Inhaltsverzeichnis*

- 17 Inspektionen und Audits 237**
Dr. Nadine Frankenberg
 - 17.1 Einleitung 237
 - 17.2 Audit- und Inspektionsvorbereitung 237
 - 17.2.1 Vorbereitung von Dokumenten 238
 - 17.2.2 Vorbereitung der Mitarbeiter 239
 - 17.2.3 Weitere Inspektionsvorbereitung 239
 - 17.3 Ablauf einer Inspektion 240
 - 17.3.1 Eröffnungsbesprechung 240
 - 17.3.2 Laborrundgang entlang des Probenflusses 240
 - 17.3.3 Überprüfung des Qualitätssystems anhand von SOP-Überprüfung und Beispielen 242
 - 17.3.4 Vorbereitung der Schlussbesprechung und Schlussbesprechung 243
 - 17.3.5 Front Room und Back Office 243
 - 17.4 Nachbereitung 244

- 18 Gute Herstellungspraxis (GMP) und Lean 245**
Dr. Thomas Menne
 - 18.1 Einleitung 245
 - 18.2 Was ist Lean-GMP? 246
 - 18.3 Was bedeutet Lean GMP für mich? 247
 - 18.3.1 Kleine und große Anwendungsbeispiele, Lean GMP umzusetzen 248
 - 18.4 Wie kann kontinuierliche Verbesserung begleitet werden? 251
 - 18.4.1 Human Error 252
 - 18.4.2 Die Kosten von Non-Compliance – ein Rechenbeispiel 252
 - 18.4.3 Beispiele für Verschwendung 253
 - 18.5 Zu guter Letzt 254

- Glossar 255**

- Stichwortverzeichnis 261**