

## Inhaltsverzeichnis

### Geleitwort V

<b>1</b>	<b>Einleitung 1</b>
	<i>Dr. Nadine Frankenberg</i>
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
<b>2</b>	<b>Regulatorische Grundlagen 7</b>
	<i>Dr. Petra Heim</i>
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

<b>3</b>	<b>Abgrenzung zu GLP</b>	<b>29</b>
	<i>Dr. Petra Heim</i>	
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
<b>4</b>	<b>Verantwortlichkeiten und Qualitätskultur</b>	<b>49</b>
	<i>Jörg Neumann</i>	
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
<b>5</b>	<b>Personal und Training</b>	<b>63</b>
	<i>Michael Baldus</i>	
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 monitoren	75

<b>6</b>	<b>Gerätequalifizierung</b>	<b>79</b>
	<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
<b>7</b>	<b>Validierung computergestützter Systeme</b>	<b>93</b>
	<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

<b>8</b>	<b>Referenzstandards, Reagenzien und Materialien</b>	<b>105</b>
	<i>Dr. Joachim Ermer</i>	
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
<b>9</b>	<b>Probenmanagement im QC-Labor</b>	<b>125</b>
	<i>Dr. Ulrike Burget</i>	
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
<b>10</b>	<b>Laboratory Information Management System (LIMS)</b>	<b>139</b>
	<i>Hendrik Attema</i>	
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
<b>11</b>	<b>Dokumentation</b>	<b>147</b>
	<i>Dr. Nadine Frankenberg</i>	
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

<b>12</b>	<b>Validierung und Transfer von analytischen Methoden</b>	<b>163</b>
	<i>Dr. Helmut Lerch</i>	
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. <i>specificity</i> )	167
12.3.2	Richtigkeit (engl. <i>accuracy</i> )	168
12.3.3	Präzision (engl. <i>precision</i> )	169
12.3.4	Nachweisgrenze (engl. <i>detection limit</i> )	170
12.3.5	Quantifizierungslimit (engl. <i>quantitation limit</i> )	171
12.3.6	Linearität (engl. <i>linearity</i> )	172
12.3.7	Bereich (engl. <i>range</i> )	172
12.3.8	Robustheit (engl. <i>robustness</i> )	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
<b>13</b>	<b>Abweichungen, CAPA und OOS</b>	<b>179</b>
	<i>Laura Völkl</i>	
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 <i>effectiveness check</i> )	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 <i>investigation</i> )	191
13.3.4	Verantwortung des Analysten	191
13.3.5	Verantwortung der Mitarbeiter in der Qualitätskontrolle	193
13.3.6	OOS-Untersuchung Stufe 1 ( <i>phase 1 investigation</i> )	193
13.3.7	OOS-Untersuchung Stufe 2 ( <i>phase 2 investigation</i> )	194
13.3.8	Schlussfolgerung und Bericht	195
	Literatur	197

**14      Änderungskontrolle (Change Control)    199***Raimund Brett*

- 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***Dr. Isabella Berger und DI (FH) Verena Wieser*

- 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    Beendung der Lieferantenbeziehung    224

**16      Selbstinspektionen    225***Raimund Brett*

- 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

<b>17</b>	<b>Inspektionen und Audits</b>	<b>237</b>
	<i>Dr. Nadine Frankenberg</i>	
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
<b>18</b>	<b>Gute Herstellungspraxis (GMP) und Lean</b>	<b>245</b>
	<i>Dr. Thomas Menne</i>	
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
	<b>Glossar</b>	<b>255</b>
	<b>Stichwortverzeichnis</b>	<b>261</b>