

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort V

1	Einleitung 1
	<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
2	Regulatorische Grundlagen 7
	<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

3	Abgrenzung zu GLP	29
	<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
4	Verantwortlichkeiten und Qualitätskultur	49
	<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
5	Personal und Training	63
	<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

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

8	Referenzstandards, Reagenzien und Materialien 105
	<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
9	Probenmanagement im QC-Labor 125
	<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
10	Laboratory Information Management System (LIMS) 139
	<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

- 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

12	Validierung und Transfer von analytischen Methoden	163
	<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
13	Abweichungen, CAPA und OOS	179
	<i>Laura Vöblk</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 (<i>CAPA effectiveness check</i>)	188
13.2.4	Wann dürfen Probentestungen 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 (<i>OOS 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
	<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	Beendung 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

17	Inspektionen und Audits	237
	<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
18	Gute Herstellungspraxis (GMP) und Lean	245
	<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 Verschwendungen	253
18.5	Zu guter Letzt	254
	Glossar	255
	Stichwortverzeichnis	261