

Herausgegeben von Nadine Frankenberg

GMP im Labor

Praktisches Know-How für die Umsetzung der
Guten Herstellungspraxis im Labor



GMP im Labor

GMP im Labor

Die Gute Herstellungspraxis im Labor praktisch umgesetzt

Herausgegeben von Nadine Frankenberg

WILEY-VCH

Herausgeberin

Dr. Nadine Frankenberg

BiognoSYS AG

Head of Quality Assurance

Wagistraße 21

8952 Schlieren

Schweiz

Cover Bildnachweis

Shutterstock / SOMKKU

Alle Bücher von WILEY-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

Bibliografische Information der

Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2022 WILEY-VCH GmbH, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Satz le-tex publishing services GmbH, Leipzig

Print ISBN 978-3-527-34854-1

ePDF ISBN 978-3-527-82996-5

ePub ISBN 978-3-527-82997-2

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Geleitwort

GMP – drei Buchstaben, die für uns alle im Hier und Heute Relevanz haben. Die Gute Herstellungspraxis (*good manufacturing practice* – GMP) hat sich dabei erst im Laufe der vergangenen 100 Jahre zu einer der wesentlichsten Anforderungen in Sachen Arzneimittelsicherheit entwickelt. Und dies aus gutem Grund. Medikamente müssen sicher sein, Patient*innen helfen und frei von Komplikationen und Nebenwirkungen sein, die durch unsachgemäße Herstellung, Lagerung, Fälschung, Versand etc. verursacht werden könnten. Wir Menschen erleiden im Laufe unseres Lebens Krankheiten, Unfälle, Infektionen mit unterschiedlichen Verläufen, Ausprägungen und Schweregraden. Meistens greifen wir dann entweder in Eigenregie oder auf Anweisung behandelnder Mediziner*innen zu Medikamenten, um Symptome zu lindern, Krankheiten zu behandeln und zu heilen. Dabei stellen sich uns immer wieder und naturgemäß Fragen zur Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente und Arzneien, die wir einnehmen. Denn nicht zuletzt sind wir geprägt und sensibilisiert durch Meldungen in den Medien, was die Frage nach der Sicherheit von Medikamenten angeht. Qualität ist nämlich das A und O bei der Herstellung von Medikamenten.

Die Produktqualität muss für Arzneimittel und Impfstoffe bedingungslos und während jeder Stufe von Herstellung und Transport sichergestellt und darf nicht dem Zufall überlassen sein. Patient*innen nehmen Arzneimittel im Vertrauen darauf, dass alle Beteiligten – Hersteller, Labore, Packer, Lageristen, Transporteure, Apotheker – allen Anforderungen zu jeder Zeit gerecht werden und dass es sich um hochwertige pharmazeutische Erzeugnisse handelt.

Gesundheit ist das wertvollste Gut, bei dem das Vertrauen auf Qualität alleine sicher nicht ausreicht. Insofern sind die Anforderungen vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beliebig zu stellen, vielmehr sind sie mittlerweile in Gesetzen weltweit geregelt und festgelegt. Diese Gesetze schreiben genau vor, was beim Umgang mit Arzneimitteln in der Herstellung, bei der Lagerung, beim Transport, bei der Prüfung und im Handel zwingend zu beachten ist. Es handelt sich hierbei um die Regeln der Guten Herstellungspraxis. Die GMP-Regeln sind ein weltweiter Standard. In Deutschland werden diese Anforderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) verbindlich vorgeschrieben.

Außerdem gilt es, der Validierung von Verfahren, der Qualifizierung von Anlagen und auch von involvierten Dienstleistern und Beratern ausreichend Sorge zu tragen

und Aufmerksamkeit zu widmen. Auch dies ist Qualität im Sinne von GMP. Und wie bereits erwähnt ist auch diese wiederum abhängig von Herstellung, Transport, Lagerung der eingesetzten Wirk- und Begleitstoffe, von deren Mischung und Konfektionierung, von der Verpackung sowie der Erfahrung und Ausbildung aller daran Beteiligten Akteure und Menschen.

Es gibt also viele potenzielle dingliche „Fehlerquellen“, welche somit direkten Einfluss auf die Qualität und damit unmittelbar die Patientensicherheit haben. Die Vergangenheit hat uns gelehrt, dass es bei Nichtbeachten von Qualitätsregeln immer wieder zum Teil schwere Mängel gab, die Menschen mit ihrem Leben bezahlte oder mit gravierenden Spätfolgen an Lebensqualität eingebüßt haben. Das darf nicht passieren und somit wurden in den letzten knapp 30 Jahren die Regeln der GMP immer weiter entwickelt, Bedürfnissen und Gegebenheiten angepasst und mit Gesetzescharakter verbindlich eingeführt. Neben der gesetzlichen Grundlage existieren die GMP-Richtlinien der guten Herstellung, welche ebenfalls nicht vom Himmel gefallen oder über kurze Zeit durch Behörden entwickelt worden sind.

Es ist vielmehr die Summe aus Erfahrungen, denen bedauerlicherweise zum Teil drastische Ereignisse vorhergingen. Dieses Buch soll die Sensibilität für die Notwendigkeit von GMP, die Inhalte, Regeln, „Best-practices“ und Erfahrungen einmal mehr in den Vordergrund rücken und eine breite Leserschaft über alle Hierarchiestufen eines Unternehmens erreichen.

Buchs (SG), Schweiz

Björn Niggemann, ELPRO-BUCHS AG
Präsident German Quality Management
Association GQMA e. V.

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

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

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 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 (<i>CAPA 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 (<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**
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

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 Verschwendung	253
18.5	Zu guter Letzt	254
	Glossar	255
	Stichwortverzeichnis	261

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-

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.

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

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.

2

Regulatorische Grundlagen

Dr. Petra Heim

Charles River Laboratories Germany GmbH, Max-Planck-Str. 15A, 40699 Erkrath, Germany

Die Grundkonzepte der Qualitätssicherung, der Guten Herstellungspraxis (GMP) und der Qualitätskontrolle stehen in Bezug auf die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in enger Beziehung zueinander:

Die **Qualitätssicherung** umfasst alle Maßnahmen, die getroffen werden, um die Qualität der Arzneimittel für den beabsichtigten Gebrauch sicherzustellen.

Die **Gute Herstellungspraxis** ist Teil dieser Qualitätssicherung und gewährleistet, dass die Produkte konstant und kontinuierlich nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung, den Produktspezifikationen und letztendlich den Zulassungsunterlagen entsprechen. Sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle sind somit Teil der Guten Herstellungspraxis.

Die **Qualitätskontrolle** ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der die Probenahme und insbesondere die Prüfung unter Einhaltung von Spezifikationen umfasst.

In analytischen Laboren der pharmazeutischen Qualitätskontrolle, auch Prüflabore genannt, sind Mitarbeiter operativ tätig, welche die wissenschaftlichen und technischen Hintergründe der analytischen Prüfverfahren gut kennen. Diese Qualifikation erwerben sie i. d. R. während ihrer Ausbildung oder ihres Studiums. Eine erfolgreiche und sachgerechte Ausübung der pharmazeutischen Qualitätskontrolle erfordert jedoch auch die Kenntnis und erfolgreiche Anwendung der Vielzahl von GMP-Anforderungen, die sich mit den Dokumentations-, Organisations- und Freigabeverfahren befassen.

2.1 Entstehung und Meilensteine der Guten Herstellungspraxis

Der Begriff der *good manufacturing practice* (dt. Gute Herstellungspraxis) wurde 1962 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) durch die *current good manufacturing practice (cGMP) initiative* eingeführt. Auslöser war der hauptsächlich in Europa und Kanada vertriebene Wirkstoff Thalidomid, welcher schwere

Schädigungen ungeborenen Lebens in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten verursachte. Die von dem US-Senator Estes Kefauver und dem US-Abgeordneten des Repräsentantenhauses Oren Harris ausgehende Initiative erwirkte aufgrund dieses weltweiten Thalidomid-Skandals eine Änderung zum bereits existierenden Food, Drug and Cosmetic Act, das sogenannte Kefauver-Harris Drug Amendment.

Die Hersteller wurden verpflichtet, neben der Sicherheit ihrer Arzneimittel auch die Wirksamkeit inklusive aller Nebenwirkungen vor deren Zulassung nachzuweisen. Zu diesem Zeitpunkt existierten jedoch noch keine Handlungsempfehlungen oder Umsetzungsanleitungen in Form von Guidances oder Guidelines. Dieses sogenannte Drug Efficacy Amendment bildete die rechtliche Grundlage für die weltweit ersten gesetzlich geforderten GMP-Regeln in den USA, eingeführt im Jahr 1963.

Der von der FDA zuvor schon im Jahr 1938 eingeführte Food, Drug and Cosmetic Act stellte die erste gesetzliche Grundlage für die Kontrolle des pharmazeutischen Herstellungsprozesses zur Gewährleistung der Sicherheit des Arzneimittels dar und wird nicht selten als der Anfang der Einführung von GMP beschrieben. Auch hier war der Anlass ein tragisches Ereignis – eine Massenvergiftung nach Einnahme eines Erkältungssaftes, welche 107 Kindern und Erwachsenen das Leben kostete. Dieses Medikament Elixir der Firma Massengill wurde mit dem Lösungsmittel Diethylenglykol versetzt, um dem Sirup mit dem antibiotischen Wirkstoff Sulfanilamid einen aromatischen Himbeergeschmack zu verleihen. Dieser Vorfall ist heute als Sulfanilamid-Katastrophe bekannt.

Im Jahr 1968 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf Drängen der FDA die ersten GMP-Guidelines, welche zwar noch keine rechtliche Verbindlichkeit darstellten, jedoch als Rahmengerüst zur Herstellung von Arzneimitteln und Durchführung von Qualitätskontrollen galten. Die Einhaltung der von der WHO definierten Bedingungen sollte dazu dienen die Sicherheit in der Arzneimittelherstellung weltweit zu erhöhen. Mit Revision der ersten Veröffentlichung wurde Ende 1977 die Grundlage für nationale und internationale GMP-Richtlinien geschaffen.

Im Jahr 1978 wurden jene GMP-Vorgaben in den USA gesetzlich verankert, indem die FDA die *cGMP* Guidelines im *Federal Register* veröffentlichte (21 CFR 210/211 und 820). Diese GMP-Regularien ermöglichten nun eine Überwachung der Arzneimittelherstellung in Pharmaunternehmen durch die FDA als Kontrollbehörde.

Ebenfalls resultierend aus dem Thalidomid-Skandal, dem in der damaligen Bundesrepublik Deutschland als Contergan zugelassenen Beruhigungsmedikament, wurde 1976 das im Jahr 1961 eingeführte Arzneimittelgesetz (AMG) novelliert. Bis zu dieser Neufassung sah das AMG nur eine Arzneimittelregistrierung vor. Mit der Novellierung wurde die Prüfung auf Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels verpflichtend. Auch dieses deutsche Gesetz beinhaltete noch keine GMP-Vorgaben, welche erst 1985 mit der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) eingeführt wurden. Diese Verordnung galt als Grundlage für eine Überwachung aller Betriebe, die Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellen, prüfen, entwickeln, in Verkehr bringen, lagern oder verpacken. Inspektionen dieser Betriebsstätten seitens zuständiger Behörden wurden verbindlich. Die PharmBetrV wurde 2006 durch die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) abgelöst.

Europaweit wurden die GMP-Regeln im Jahr 1989 verbindlich mit dem EG-GMP-Leitfaden eingeführt und im Jahr 2005 einer Umstrukturierung unterzogen, welche in einer Aufteilung zwischen Human- und Tierarzneimittel (Teil I EU-GMP) und Ausgangsstoffe bzw. Wirkstoffe (Teil II EU-GMP) resultierte, als Vollzug der Richtlinien 2004/27/EG und 2004/28/EG. In Tabelle 2.1 sind die Meilensteine der guten Herstellungspraxis zusammengefasst.

Tab. 2.1 Ereignisse und Meilensteine der Guten Herstellungspraxis.

Jahr	Meilenstein
1927	Gründung der Food and Drug Administration (FDA)
1937	Sulfanilamid-Katastrophe – Massengill-Katastrophe
1938	Food Drug and Cosmetic Act
1961	Einführung deutsches Arzneimittelgesetz (AMG)
1961/62	Thalidomid-Skandal
1962	Kefauver-Harris Drug Amendments/Einführung Begriff cGMP
1963	GMPs for Drugs 28 FR 6385
1968	Erste WHO Guidelines
1970	Gründung Pharmaceutical Inspection Convention PIC in Europa
1972	Erster Guide des Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (PIC/S)
1976	Novellierung des AMG
1976	Revision der WHO GMP Guidelines
1978	cGMPs for Finished Pharmaceuticals 21 CFR Part 210/211
1985	Einführung der PharmBetrV
1989	Etablierung <i>EU-GMP-Leitfaden</i>
1990	Die EG-Kommission initiiert das ICH-Programm zur internationalen Harmonisierung von technischen Zulassungsanforderungen
1993	Gründung der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) – 2010 Umbenennung in EMA – European Medicines Agency
1995	Gründung einer europäischen Arzneimittelagentur
1995	Etablierung Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)
1997	21 CFR Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures
2000	<i>ICH Q7</i> in <i>EU-GMP-Leitfaden</i> aufgenommen
2005	Aufteilung des EU-GMP-Leitfadens in Arzneimittel (part I) und Wirkstoffe (part II)
2006	Restrukturierung des <i>EU-GMP-Leitfadens</i>
2006	Revision der PharmBetrV zur AMWHV
2008	<i>ICH Q9</i> in <i>EU-GMP-Leitfaden</i> aufgenommen (Annex 20)
2008	FDA publiziert umfangreiche Änderungen zum 21 CFR Part 210/211
2011	Umfassende Überarbeitung <i>EU-GMP-Leitfaden</i>
2013	<i>ICH Q10</i> in EU-GMP-Leitfaden aufgenommen (Part I Chapter 1)
2017	GMP für ATMPs (Teil IV des <i>EU-GMP-Leitfadens</i>)

2.2 Internationale und nationale GMP-Regularien

Es ist leider nicht möglich von „der GMP-Richtlinie“ zu sprechen, insbesondere, weil die rechtlichen Grundlagen der Guten Herstellungspraxis länderspezifisch festgelegt sind. Neben den gesetzlichen Vorgaben existiert eine Reihe weiterer Dokumente, welche interpretierende oder unterstützende Informationen liefern und nicht selten rechtliche Grundlagen darstell(en). Verschiedene „Guidelines“ gelten als verbindlich, ohne gesetzlich verankert zu sein. Neben gesetzgebenden Behörden veröffentlichen auch weitere behördliche oder behördenähnliche Einrichtungen Richtlinien zum Teil mit unterschiedlichen GMP-relevanten Themenschwerpunkten (z. B. Datenintegrität).

Primär ist jene gesetzliche Richtlinie anzuwenden, die in dem Land des Standorts der Arzneimittelherstellung und -kontrolle bzw. aller im Zuge der Herstellung notwendigen Aktivitäten ansässig ist. Im Falle der Lieferung des Arzneimittels in andere Länder sind auch die Richtlinien der Importländer zu berücksichtigen.

2.2.1 Europäische Richtlinien und Leitlinien

Der im europäischen Raum gültige *EU-GMP-Leitfaden* für Human- und Tierarzneimittel gilt als Grundlage für die nationalen GMP-rechtlichen Vorgaben der jeweiligen EU-Länder. Dieser Leitfaden konkretisiert

- Richtlinie 2003/94/EC zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate

sowie

- Richtlinie 91/412/EEC (oder EWG – europäische Wirtschaftsgemeinschaft) zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel.

Die Europäische Kommission hat ihr gesetzgebendes Regelwerk für Arzneimittel unter EudraLex (EUDRA – European Union Drug Regulating Authority) zusammengefasst. Es beinhaltet Richtlinien und Vorschriften zu Humanarzneimitteln in Volume 1 und Tierarzneimitteln in Volume 6 sowie den *EU-GMP-Leitfaden* in Volume 4. Der im Jahr 2005 restrukturierte EU-GMP-Leitfaden erfuh seit 2010 jährliche Anpassungen und Neuauslegungen.

Der GMP-Leitfaden besteht aus vier Teilen und wird durch eine Reihe von Anhängen ergänzt.

Teil I behandelt die GMP-Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln, während Teil II die GMP-Anforderungen für Wirkstoffe, die als Ausgangsmaterialien verwendet werden, festlegt. Teil III enthält GMP-bezogene Dokumente, die regulatorische Erwartung konkretisieren. Der jüngste im Jahr 2017 veröffentlichte Teil IV beschreibt die GMP-Aspekte zu Arzneimitteln für neuartige Therapien. Dies sind im engeren Sinne humane somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebezubereitungen (auch Tissue-Engineering-Produkte). Dieser separierte Leitfaden ist weitestgehend unabhängig vom restlichen GMP-Re-

gelwerk und bezieht sich sowohl auf Arzneimittel, denen eine Zulassung gewährt wurde (*authorized ATMPs*) als auch auf Referenzen in einer klinischen Studie (*investigational ATMPs*). In einem als „weitere Dokumente mit Bezug zu GMP“ bezeichneten Teil findet man die Guidelines zur Guten Vertriebspraxis sowie die jüngsten Regularien zu Tierarzneimitteln aus dem Jahr 2021.



Gliederung des *EU-GMP-Leitfadens*. Generell sind alle Teile, Abschnitte und Kapitel des *EU-GMP-Leitfadens* in Bezug auf Produktherstellung in einem GMP-Labor zu berücksichtigen, jedoch finden sich unterschiedliche Grade an Anwendbarkeit. Die kursiv markierten Referenzen haben in einem Qualitätskontrolllabor für Arzneimittel eine hohe Relevanz.

Teil I – Grundlegende Anforderungen für Arzneimittel

- *Kapitel 1 – Pharmazeutisches Qualitätssystem*
- *Kapitel 2 – Personal*
- *Kapitel 3 – Räumlichkeiten und Ausstattung*
- *Kapitel 4 – Dokumentation*
- *Kapitel 5 – Herstellung*
- *Kapitel 6 – Qualitätskontrolle*
- *Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten*
- *Kapitel 8 – Beschwerden und Produktrückrufe*
- *Kapitel 9 – Selbstinspektionen*

Teil II – Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe als Ausgangsmaterial

- *Abschnitt 1 – Einleitung*
- *Abschnitt 2 – Qualitätsmanagement*
- *Abschnitt 3 – Personal*
- *Abschnitt 4 – Gebäude und Anlagen*
- *Abschnitt 5 – Prozessausrüstung*
- *Abschnitt 6 – Dokumentation und Aufzeichnungen*
- *Abschnitt 7 – Materialmanagement*
- *Abschnitt 8 – Herstellung und Inprozesskontrollen*
- *Abschnitt 9 – Verpackung und Kennzeichnung*
- *Abschnitt 10 – Lagerung und Vertrieb*
- *Abschnitt 11 – Laborkontrollen*
- *Abschnitt 12 – Validierung*
- *Abschnitt 13 – Änderungskontrolle*
- *Abschnitt 14 – Ablehnung und Wiederverwendung von Materialien*
- *Abschnitt 15 – Beanstandungen und Rückrufe*
- *Abschnitt 16 – Lohnhersteller (einschließlich Laboratorien)*
- *Abschnitt 17 – Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker, Neuetikettierer*
- *Abschnitt 18 – Spezifische Anleitungen für Wirkstoffe hergestellt mittels Zellkulturen*
- *Abschnitt 19 – Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen*
- *Abschnitt 20 – Glossar*

Teil III – GMP-relevante Dokumente

- *Firmenbeschreibung – Site Master File*
- *ICH Q9 Qualitätsrisikomanagement*
- *ICH Q10 Hinweis zum Pharmazeutischen Qualitätssystem*
- Mutual Recognition Agreement zum Chargenzertifikat
- Vorlage für die „Written Confirmation“ für Wirkstoffe, die zur Verwendung bei Humanarzneimitteln aus Drittländern nach Europa exportiert werden
- Richtlinie zur Festlegung gesundheitsbezogener Expositionsgrenzwerte im Rahmen einer Risikoidentifizierung bei der Herstellung von verschiedenen Arzneimitteln in gemeinsam genutzten Einrichtungen
- Richtlinien vom 19. März 2015 über die formalisierte Risikobewertung zur Ermittlung der geeigneten Guten Herstellungspraxis für Hilfsstoffe von Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch
- Vorlage zur Chargenfreigabe von Investigational Medicinal Products
- Reflexionspapier der Guten Herstellungspraxis für Zulassungsinhaber

Annexes

- Annex 1 – Herstellung von sterilen Arzneimitteln
- *Annex 2 – Herstellung von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen*
- Annex 3 – Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln
- *Annex 4 – Herstellung von Tierarzneimitteln (außer immunologische Arzneimittel)*
- *Annex 5 – Herstellung von immunologischen Arzneimitteln für Tiere*
- Annex 6 – Herstellung von medizinischen Gasen
- Annex 7 – von pflanzlichen Arzneimitteln
- Annex 8 – Proben von Ausgangs- und Packmaterial
- Annex 9 – Herstellung von Liquida, Cremes und Salben
- Annex 10 – Herstellung von von unter Druck stehenden präparaten zur Inhalation
- *Annex 11 – Computergestützte Systeme*
- Annex 12 – Verwendung von ionisierenden Strahlen für die Arzneimittelherstellung
- *Annex 13 – Herstellung von Prüfpräparaten*
- *Annex 14 – Herstellung von Produkten aus menschlichem Blut oder Plasma*
- *Annex 15 – Qualifizierung und Validierung*
- Annex 16 – Zertifizierung und Chargenfreigabe durch die sachkundige Person
- Annex 17 – Parametrische Freigabe
- *Annex 18 – (seit 2005 nicht Herstellung mehr existent, nun Teil II)*
- *Annex 19 – Referenz- und Rückstellmuster*
- *Annex 20 – Qualitätsrisikomanagement (seit 2011 nicht mehr existent, nun in Teil III)*
- Annex 21 – Einfuhr von Arzneimitteln

Glossary**Teil IV – GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products**

Stand: März 2022