

Böttcher, Eberlein, Ermer, Könemann, Künzle, Limberger

Kernprozesse im Pharmalabor

GMP-konforme Analytik von der
Probenahme bis zur Dokumentation



GMP-Fachwissen LABOR

GMP-BERATER Auszug



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.

ISBN: 978-3-95807-154-4

1. Auflage 2019

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER,
dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Karlstraße 2
79650 Schopfheim (Germany)
Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Lektorat, Korrektorat: Dr. Doris Borchert, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Wichtiger Hinweis:

Die Daten und Informationen in diesem Werk wurden mit größter Sorgfalt erarbeitet und zusammengestellt. Verlag, Autoren und Übersetzer können jedoch für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen.

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig.
Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung,
Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort

Die GMP-Konformität des pharmazeutischen Kontrolllabors ist eine überlebenswichtige Grundvoraussetzung für die kommerzielle Arzneimittelherstellung. Sie ist außerdem die Basis für die sichere Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln. Die Umsetzung der GMP-Anforderungen im Pharmalabor ist komplex, erfordert viel Erfahrung und die Berücksichtigung zahlreicher Regularien. Mit diesem Fachbuch können Sie sich viele Kenntnisse aneignen und mögliche Fehler von Anfang an vermeiden.

Die **Probenahme** ist das erste Glied in der Gesamtkette der Qualitätskontrolle und gleichzeitig ein kritischer Prozessschritt. Fehler beim Musterzug stellen alle weiteren Schritte in Frage und können auch durch die empfindlichste Analytik im Nachhinein nicht ausgeglichen werden! Daher muss die Probenahme mit besonderer Sorgfalt geplant und durchgeführt werden.

Lesen Sie, wie Prüfverfahren vor dem erstmaligen Routineeinsatz validiert werden und ihre Eignung bei jeder Anwendung über den gesamten analytischen Lebenszyklus sichergestellt wird. Die **Methodenvalidierung** reduziert Ihre Sicherheits- und Geschäftsrisiken und erfüllt zugleich regulatorische Anforderungen.

Der verantwortungsbewusste **Umgang mit OOX-Ergebnissen** ist bei Inspektionen oft ein Maßstab für die Fehlerkultur im Unternehmen. Oberstes Ziel beim Umgang mit OOX-Ergebnissen ist die Sicherstellung der Produktqualität und damit die Gewährleistung der Patientensicherheit. Eine strukturierte Vorgehensweise führt zu einer Identifizierung der wirklichen Ursache eines Fehlers. Angemessene Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen werden dann festgelegt und verfolgt.

Die **Dokumentation im Labor** hat wichtige Aufgaben:

- ▶ Nachvollziehbarkeit der Aufgabendurchführung,
- ▶ Einhaltung der Vorgaben aus Regularien und Prüfvorschriften,
- ▶ Vermeidung von Manipulationen,
- ▶ Verhinderung der Erhebung fehlerhafter Daten.

Dabei geht der Begriff *Labordokumentation* weit über die reine Ergebnisdokumentation hinaus. Für die Dokumentation der diversen Roh- und Originaldaten werden verschiedene Werkzeuge genutzt. Diese reichen vom konventionellen Laborjournal bis hin zu computergestützten Systemen.

Als Leser haben Sie die Sicherheit, dass in diesem Fachbuch alle Aspekte der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) für die dargestellten Themenbereiche kompakt zusammenge-

stellt sind. Nutzen Sie dieses Wissen für sich! Als Neueinsteiger erhalten Sie einen guten Einblick in die Materie. Als Experte nutzen Sie das Wissen als Benchmark oder als Nachschlagewerk für detaillierte Fragestellungen.

Viele Abbildungen, Beispiele, Tabellen und Checklisten ermöglichen Ihnen eine rasche Einarbeitung in die Thematik. Im Kapitel *Informationsquellen* finden Sie ein umfangreiches Verzeichnis von weiterführender Literatur und Regelwerken als Grundlage für eine weitere Vertiefung in die Materie.

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Qualitätskontrolle, die in der Wissenssammlung GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, Dezember 2016

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	i
1 Probenahme	3
1.A Einleitung	3
1.B Einflussfaktoren auf die Probenahme	5
1.C Zu bemusternde Materialien	17
1.D Durchführung der Probenahme	20
1.E Aufbewahrung und Versand von Mustern	34
2 Validierung analytischer Verfahren	38
2.A Warum müssen Analysenmethoden validiert werden?	38
2.B Regulatorische Anforderungen	40
2.C Dokumentation	45
2.D Elemente der Methodenvalidierung	48
2.E So setzen Sie die Elemente der Methodenvalidierung in der Praxis um	57
2.F Zukünftige Entwicklung der analytischen Validierung	85
3 Ergebnisse außerhalb definierter Kriterien (OOX)	90
3.A Einleitung	90
3.B Historie und Bedeutung	91
3.C Begriffsbestimmungen und Definitionen	92
3.D Out-of-Specification (OOS)	96
3.E Out-of-Expectation (OOE)	107
3.F Out-of-Trend (OOT)	108
3.G OOX-Ergebnisse bei Kalibrierung und Qualifizierung	110
3.H OOX-Prozess bei Transfer und Validierungen	112
3.I OOX-Prozess und Outsourcing	116
3.J OOX-Prozess und Dokumentensystem	116
4 Dokumentation im Labor	118
4.A Einleitung	118
4.B Regulatorische Anforderungen	120
4.C Arten von Daten zur Dokumentation	124
4.D Umsetzung der Anforderungen zur Guten Dokumentationspraxis im Labor	128
4.E Sonderfälle Auswertung und Dokumentation von Laborrohdaten	132
4.F Relevanz und korrekte Durchführung der Gegenkontrolle	134
4.G Verantwortlichkeiten bei der Dokumentation von Rohdaten im Labor	136
5 Informationsquellen	139
Index	143
Die Autoren	147

1 Probenahme

Dr. Frank Böttcher, Jürgen Eberlein, Annette Könemann, Dr. Josef Künzle

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Warum ist die Probenahme ein kritischer Prozessschritt?
- Welche regulatorischen Anforderungen sind bei der Probenahme zu beachten?
- Welche Anforderungen werden an den Probenehmer, die Räume und die Umgebungsbedingungen gestellt?
- Welche Ausrüstung wird für eine repräsentative Probenahme benötigt?
- An welchen Materialien erfolgt die Bemusterung und was ist dabei zu beachten?
- Wie können im Rahmen einer Risikobewertung Einflussfaktoren auf die Probenahme ermittelt werden?
- Wie ermittelt man einen repräsentativen Prüfumfang?
- Welche Entnahmemethoden gibt es?
- Welche Grundregeln gelten für eine repräsentative Probenahme?
- Welche Anforderungen sind an die Dokumentation zu stellen?
- Was ist bei der anschließenden Lagerung bzw. dem Versand der Muster zu beachten?
- Wie unterscheidet sich die mikrobiologische Probenahme von einem Musterzug für chemisch-physikalische Untersuchungen?

1.A Einleitung

Welche Bedeutung hat die Probenahme?

Bei der Probenahme wird ein sehr kleiner Teil einer Charge entnommen, analysiert und das Ergebnis zur Beurteilung der Qualität der ganzen Charge herangezogen (siehe Abbildung 1-1).

Die Probenahme ist somit das erste Glied in der Gesamtkette der Qualitätskontrolle und gleichzeitig ein kritischer Prozessschritt. Fehler beim Musterzug stellen den Wert aller weiteren Schritte in Frage und können auch durch die empfindlichste Analytik im Nachhinein nicht ausgeglichen werden! Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Probenahme mit besonderer Sorgfalt zu planen und durchzuführen.

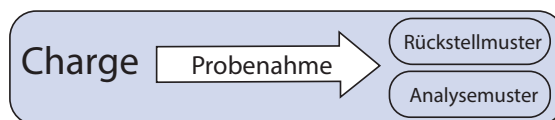


Abbildung 1-1 Schema der Probenahme

Welche Voraussetzungen müssen erfüllt werden?

Damit der Rückschluss von der Probe auf die gesamte Charge zu einer korrekten Beurteilung der Produktqualität führt, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- ▶ der Musterzug muss repräsentativ sein,
- ▶ der Musterzug muss fehlerfrei durchgeführt werden,
- ▶ der Musterzug darf nicht durch äußere Einflüsse beeinträchtigt werden.

Die wichtigsten Voraussetzungen hierfür sind

- ▶ risikobasierte Festlegung von Probenahmeplänen und -methoden unter Berücksichtigung aller Einflussfaktoren
- ▶ speziell qualifiziertes und durch regelmäßige Weiterbildung geschultes Personal
- ▶ geeignete Materialien und Umgebungsbedingungen

Welche Materialien werden bemustert?

Die Probenahme kommt in allen Bereichen der chemischen und pharmazeutischen Herstellung zur Anwendung. Sie betrifft

- ▶ Rohmaterialien (Hilfsstoffe, Wirkstoffe, Packmaterialien),
- ▶ Technische Hilfsmittel und Betriebsmittel (Wasser, Gase, etc.)
- ▶ Zwischenprodukte,
- ▶ Muster der Inprozesskontrolle,
- ▶ Fertigprodukte.

Welche regulatorischen Anforderungen müssen berücksichtigt werden?

Die Anforderungen an die Probenahme werden in den GMP-Regularien eingehend beschrieben:

- ▶ EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 6.11 bis 6.14,
- ▶ EU-GMP-Leitfaden, Anhang 8 „Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial“,
- ▶ EU-GMP-Leitfaden Teil II, Kapitel 7.3, 8.3 und 11.7,
- ▶ 21 CFR 211, insbesondere Subpart I.

Zusätzlich gibt es in den Pharmakopöen weiterführende Anforderungen, die zu berücksichtigen sind (z.B. Ph. Eur., 2.6.1 Prüfung auf Sterilität).

In den folgenden Kapiteln erfahren Sie

- ▶ welche Anforderungen Personal, Ausrüstung und Räumlichkeiten erfüllen müssen, damit die Probenahme nicht negativ beeinflusst wird,
- ▶ welche Besonderheiten der Probenahme bei den unterschiedlichen Materialien zu berücksichtigen sind,
- ▶ wie Sie die Probenahme richtig planen und durchführen,
- ▶ was Sie bei der Aufbewahrung und beim Versand von Mustern beachten müssen.

1.B Einflussfaktoren auf die Probenahme

1.B.1 Personal

Innerhalb eines pharmazeutischen Qualitätssystems werden hohe Anforderungen an das Personal gestellt, die in Kapitel 2 des EU-GMP-Leitfadens detailliert beschrieben werden. Generell wird eine für die Tätigkeit angemessene Qualifikation sowie praktische Erfahrung gefordert. Außerdem wird erwartet, dass neben der Basisausbildung fortlaufende Schulungen stattfinden und die Anwendung des Erlernen in der Praxis periodisch bewertet wird.

Bei der Auswahl des für die Probenahme vorgesehenen Personals sind darüber hinaus die in Abbildung 1-2 genannten Aspekte zu berücksichtigen.

Anforderungen an das Probenahmepersonal

- persönliche Zuverlässigkeit in Bezug auf eine "Qualitätsbeurteilung mit dem ersten Augenschein" (z.B. Zustand der zu beprobenden Behältnisse)
- Beherrschung von aseptischen Arbeitstechniken
- gute Beobachtungsgabe
- Fähigkeit zur entsprechenden Protokollierung

Abbildung 1-2 Anforderungen an das Probenahmepersonal

Unter Berücksichtigung dieser Punkte sollten dem Personal zunächst die grundlegenden Arbeitstechniken vermittelt werden, damit die entnommene Probe auch ein repräsentatives Muster der zu untersuchenden Einheit darstellt. Die Mitarbeiter sollten die mit der Probenahme verbundenen Risiken kennen und die einzuhaltenden Vorsichtsmaßnahmen befolgen. Dies betrifft sowohl Risiken für den Mitarbeiter (z.B. gesundheitliche Gefährdung durch das Produkt) als auch Risiken für das Produkt (z.B. Kreuzkontamination).

1.C.4 Fertigprodukte

Die Probenahme der Muster zur Durchführung der Fertigprodukt-Prüfung wird ebenfalls in der Herstellenweisung vorgegeben. Die Probenahmezeitpunkte und -methoden sind im Vorfeld festzulegen. In der Regel wird die Festlegung vor bzw. bei der Prozessvalidierung risikobasiert vorgenommen. Es muss gewährleistet sein, dass das Muster repräsentativ für die Gesamtmenge ist und in ausreichender Menge vorliegt, um alle Tests der Fertigprodukt-Prüfung durchführen zu können.

1.D Durchführung der Probenahme

Die Probenahme dient dazu, zuverlässige Aussagen über die Qualität, Beschaffenheit oder Zusammensetzung eines bestimmten Materials bzw. einer Charge zu machen. Ziel der Probenahme ist es, ein möglichst repräsentatives Muster zu erhalten. Da eine erneute Probenahme (Resampling) oft gar nicht oder nur in Ausnahmefällen möglich ist, z.B. bei falscher Probenaufbereitung, Verschütten oder falscher Lagerung, sollten alle Einflussfaktoren auf die Probenahme im Vorfeld ausreichend betrachtet und beherrscht werden. Ein ausführlicher Probenahmeplan gibt die Bedingungen und Methoden wieder, unter denen die Probenahme erfolgen soll. Die Entnahmetechniken müssen den Mitarbeitern vertraut sein und für jede Bemusterung muss die richtige Methode angewendet werden. Es ist überaus wichtig, dass die Probenahme sorgfältig und korrekt durchgeführt wird.

1.D.1 Risikobewertung für den Musterzug

Bei der Planung des Musterzugs ist es wichtig, zunächst eine Risikobewertung durchzuführen. Ziel dieser Bewertung ist es, alle Faktoren zu identifizieren, die für den Erhalt eines repräsentativen Musters kritisch sind. Dabei sind alle für den Musterzug relevanten Aspekte zu berücksichtigen.

Aus der Risikobewertung kann der Probenahmeschlüssel abgeleitet und der Probenahmeplan festgelegt werden. Dazu sind statistische Methoden heranzuziehen.

Zusätzlich kann die Risikobewertung aufzeigen, welche Maßnahmen zur Reduktion von Sekundärkontaminationen des Musters bei der Entnahme und weiteren Bearbeitung erforderlich sind. Allerdings müssen Restrisiken auch hier generell akzeptiert werden. So wird es nur schwer möglich sein, einzelne „Kontaminationsnester“ immer sicher zu erkennen oder jede Rekontamination des Produktes oder des Musters zu vermeiden. Solche Restrisiken lassen sich durch standardisierte Umgebungsbedingungen und Verfahren reduzieren. Dazu gehört insbesondere auch, dass die am Prozess beteiligten Personen sich dieser Risiken bewusst sind.

Der erste Schritt einer Risikobewertung zur Erstellung des Musterzugplanes ist es, die möglichen Risiken, die bei Musterzug und -lagerung auftreten können, zu identifizieren. Hierbei können verschiedene Verfahren verwendet werden, von der formlosen Dokumentation über Process-Mapping bis hin zu formalisierten Verfahren wie z.B. der Fehlerbaumanalyse.

Besonderheiten bei der mikrobiologischen Probenahme

Bei mikrobiologischen Prozessen kann die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Risikos leider oft nur „halbquantitativ“ ermittelt werden. Dennoch sollte eine Abschätzung erfolgen, welche Konsequenzen sich aus den Prozessrisiken ergeben. Darauf basierend sollten geeignete Maßnahmen zur Begrenzung der Risiken festgelegt werden, z.B. mittels eines HACCP-Konzeptes.

Ein Beispiel für die Analyse des Hygienierisikos für ein mikrobiologisches Muster in Form eines Ishikawa-Diagramms ist in Abbildung 1-27 dargestellt.

Die verschiedenen, auch in der ICH Leitlinie Q9 *Qualitätsrisikomanagement* beschriebenen Verfahren zur Risikobewertung sind aber nur ein Hilfsmittel, um den Prozess transparent darzustellen, Bewertungen und Entscheidungen zu dokumentieren und nachzuverfolgen. Unabdingbar für die Erstellung der Probenahmepläne ist jedoch eine ausreichende Kenntnis mikrobiologischer Zusammenhänge und der Betriebshygiene.

1.D.2 Probenahmeplan (sampling plan)

Der Probenahmeplan ist ein schriftlich festgelegtes Verfahren, nach dem eine oder mehrere Teilmenge(n) einer Charge gezogen werden. Durch die Vorgaben im Probenahmeplan wird sichergestellt, dass das Muster repräsentativ für die Gesamtmenge (Stichprobe) ist.

Die Inhalte des Probenahmeplans sind in Abbildung 1-28 zusammengefasst.

1.D.3 Probenahmeschlüssel

Der Probenahmeschlüssel gibt vor, aus wie vielen Behältnissen Proben pro Charge oder Lieferung zu ziehen sind. Die Vorgaben sind auf einer statistischen Grundlage festzulegen. Hierbei sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen:

- ▶ Lieferant
- ▶ Materialeigenschaften
- ▶ Herstellprozess
- ▶ Transport
- ▶ Chargengröße
- ▶ Verwendungszweck

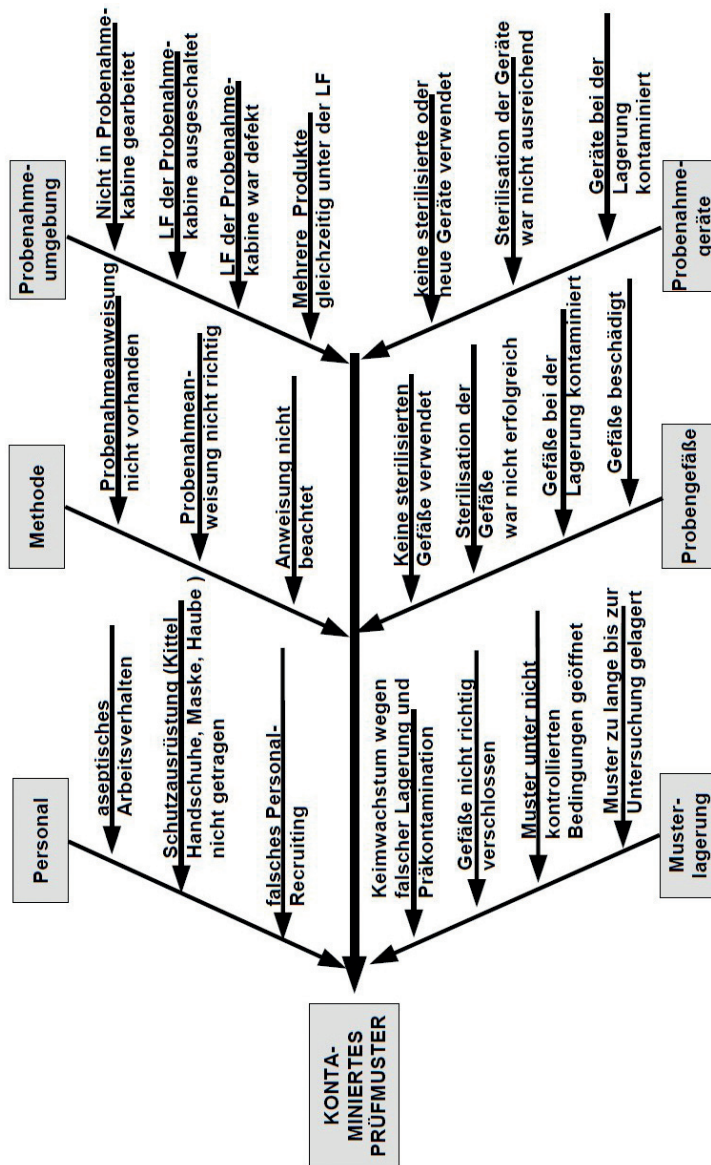


Abbildung 1-27 Ursachen einer möglichen mikrobiologischen Kontamination von Untersuchungsmustern (aus: Pharma Technologie Journal Risikomanagement in der Pharmaindustrie, F. BÖTTCHER, Risikobewertung im mikrobiologischen Labor/Besonderheiten der mikrobiologischen Methoden für die Qualitätsbeurteilung von Arzneimitteln, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2007)

2 Validierung analytischer Verfahren

Dr. Joachim Ermer

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche Bedeutung hat die Validierung analytischer Verfahren und warum ist sie nicht nur aus regulatorischer Sicht wichtig?
- Welche regulatorischen Anforderungen an die Methodenvvalidierung gibt es?
- Wie können diese Anforderungen effektiv und sinnvoll umgesetzt werden?
- Welche Informationen sollten Validierungsplan und Validierungsbericht enthalten?
- Welche Elemente werden bei der Methodenvvalidierung unterschieden?
- Welche Besonderheiten sind bei der praktischen Umsetzung der Methodenvvalidierung zu beachten (z.B. Ableitung von Akzeptanzkriterien, Anwendung statistischer Signifikanztests u.a.)?
- Welche zukünftige Entwicklung ist zu erwarten?

2.A Warum müssen Analysenmethoden validiert werden?

Analytische Verfahren werden überall in der Entwicklung, Herstellung und Freigabe von Arzneistoffen und -formen eingesetzt. Auf die erhaltenen Daten gründen sich wichtige Entscheidungen und Festlegungen wie:

- ▶ Chargenfreigaben,
- ▶ Verwendbarkeitsfristen,
- ▶ der Bedarf an zusätzlichen toxikologischen Studien, falls Nebenproduktkonzentrationen die Qualifizierungsschwelle überschreiten,
- ▶ Start von Untersuchungen im Labor oder der Herstellung bei Analyseergebnissen außerhalb der Spezifikation (Out-of-Specification (OOS), siehe Kapitel 3 *Ergebnisse außerhalb definierter Kriterien (OOX)*),
- ▶ Umarbeitung oder Vernichtung von nicht spezifikationskonformen Chargen usw.

Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit

Richtigkeit und Zuverlässigkeit von Analyseergebnissen sind essentielle Voraussetzungen für die Sicherstellung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln. Der Nachweis der Eignung von Prüfverfahren wird als analytische Validierung bezeichnet und stand bereits

frühzeitig im Fokus der Überwachungsbehörden, da ungeeignete Methoden zur Freigabe von nicht-spezifikationsgerechten Chargen führen können, mit entsprechenden Risiken für den Patienten. Die Internationale Harmonisierungskonferenz (International Conference on Harmonization, ICH) hat seit Anfang der 1990er-Jahre für die wichtigsten Bereiche konsistente, international (zumindest in den westlichen Industrieländern) gültige Anforderungen für die Zulassung von Arzneimitteln erarbeitet. Bereits die zweite Guideline im Qualitätsbereich beinhaltete 1994 Anforderungen zur analytischen Validierung bei Wirkstoffen und Arzneimitteln. Dies unterstreicht den Stellenwert der analytischen Validierung.

Wirtschaftliche Bedeutung

Die Einhaltung gesetzlicher Anforderungen ist zwar eine notwendige Grundvoraussetzung, aber nicht der einzige Grund für eine sorgfältige Methodenentwicklung und -validierung. Unzuverlässige Methoden, deren mangelhafte Eignung durch eine unzureichende Validierung nicht erkannt worden ist, bergen langfristig auch erhebliche geschäftliche Risiken:

- ▶ Nicht ausreichend präzise Stabilitätsdaten können zu falschen oder verkürzten Verwendbarkeitsfristen führen.
- ▶ Ungeeignete Methoden erhöhen die Wahrscheinlichkeit von OOS-Ergebnissen, die aufwändig untersucht werden müssen.
- ▶ Mangelhafte Robustheit kann Systemtestfehler mit häufigen Anpassungen verursachen.
- ▶ Bei nicht robusten Methoden sind Probleme im Fall eines analytischen Transfers zu erwarten.

Ziel der Validierung

Das Ziel einer Validierung besteht darin, Leistungsparameter einer Methode zu ermitteln, um einschätzen zu können, ob diese die beabsichtigte Anwendung richtig und zuverlässig gewährleisten kann. Demzufolge liegt eine gut fundierte Validierung im Eigeninteresse des Anwenders. Voraussetzung ist jedoch, dass die für die Routineanalytik relevanten Leistungsparameter identifiziert werden und der Anwender die Anforderungen kennt. Nur so ist eine rationale und effektive Überprüfung möglich. Die zuverlässige Kenntnis der Leistungsparameter kann auch benutzt werden, um den Aufwand in der Routineanalytik zu optimieren, z.B. die Reduzierung der Anzahl der Wiederholbestimmungen von Proben und Standards bei ausreichender Präzision (siehe Kapitel 2.E.1 *Praktische Durchführung und Ziel von Präzisionsstudien*).

2.B Regulatorische Anforderungen

Der Nachweis der Eignung analytischer Verfahren ist eine allgemeine GMP-Anforderung. Während der *EU-GMP-Leitfaden Teil I* recht allgemein *validierte Testmethoden* fordert, verweist der *Teil II* hinsichtlich der Inhalte der Methodenvalidierung auf die ICH-Leitlinien. Auch der *21 CFR Part 211* fordert in §194(a)(2), dass die Eignung der Prüfmethoden verifiziert werden muss (siehe Abbildung 2-1).

Regulatorische Anforderungen an die Methodenvalidierung
EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 6.15: Die Testmethoden sollten validiert sein.
EU-GMP-Leitfaden Teil II, Kapitel 12.81: Bei der Methodenvalidierung sollten Merkmale einbezogen werden, die in den ICH-Leitlinien analytischer Validierung von Prüfmethoden beschrieben sind. Das Ausmaß der analytischen Validierung sollte den Zweck der Analyse und das Stadium des Wirkstoffherstellungsprozesses widerspiegeln.
21 CFR 211, §194 (a) (2): [...] Die Tauglichkeit aller angewandten Prüfmethoden soll unter tatsächlichen Anwendungsbedingungen belegt werden.

Abbildung 2-1 *Regulatorische Anforderungen an die Methodenvalidierung*

Die 1994 veröffentlichte *ICH-Guideline Q2A* zur Methodenvalidierung war sehr wichtig für die Standardisierung der Begriffe und Definitionen sowie für die Festlegung der grundsätzlichen Anforderungen an die analytische Validierung. Die Leitlinie wurde 1995 von der EU als Scientific Guideline in die Notice to Applicants (EudraLex Volume 3) übernommen und ist damit verbindlich für Neuzulassungen. Im Jahr 2005 wurden die Leitlinien ICH Q2 A und Q2 B unter der Bezeichnung *Q2(R1)* mit dem neuen Titel *Validierung von Prüfverfahren: Text und Methodologie* zusammengeführt.

Naturgemäß führte der internationale Abstimmungsprozess auch zu verschiedenen Kompromissen und Inkonsistenzen. Die ICH-Guideline ist jedoch allgemein genug gehalten, um diese im Interpretationsspielraum sinnvoll zu lösen und Weiterentwicklungen zu erlauben. Abbildung 2-2 gibt eine Übersicht der für die verschiedenen Prüfverfahren nach ICH erforderlichen Validierungselemente.

Handelt es sich bei dem offensichtlichen Laborfehler um einen Dokumentations- oder Berechnungsfehler, wird dieser GMP-gerecht korrigiert. Etwaige initial entstandene Ergebnisse werden annulliert. Ausschließlich das korrigierte Ergebnis wird zur Ergebnisermittlung herangezogen.

Bei allen anderen identifizierten offensichtlichen Laborfehlern wird die Analyse gemäß Prüfvorschrift erneut durchgeführt. Etwaige initial erhobene Ergebnisse werden ebenfalls annulliert. Das Ergebnis der erneuten Untersuchung gemäß Prüfvorschrift wird zur Ergebnisermittlung herangezogen.

Das OOX-Verfahren wird in beiden beschriebenen Fällen an dieser Stelle nach Festlegung korrektiver und präventiver Maßnahmen (CAPA) begründet abgeschlossen.

Nicht offensichtliche Laborfehler

Nicht offensichtliche Fehler sind auf nicht feststellbare, latente Fehler zurückzuführen (z.B. Fehler bei der Probenaufarbeitung, ungenügende Robustheit der Methode) sowie Fehler, welche visuell oder aus den initialen Rohdaten nicht erkannt werden oder rekonstruiert werden können.

Um etwaige nicht offensichtliche Laborfehler zu erkennen, werden Bestätigungsmessungen (konformative Messungen) durchgeführt. Es ist äußerst wichtig, bis zu diesem Zeitpunkt alle betroffenen Prüfmuster, Mischmuster und Lösungen sachgerecht bereit zu halten und nicht zu entsorgen. Die Bestätigungsmessungen sind unter Verwendung desselben Mischmusters sowie der identischen Proben- und Standardlösungen durchzuführen.

Mögliche Typen von **Bestätigungsmessungen** können sein:

- ▶ Nachmessung aus identischer Lösung, z.B. Re-injektion: erneute Injektion der vorhandenen Prüflösungen unter Verwendung der identischen Standardlösungen (nicht erkennbarer Gerätefehler)
- ▶ Neuverdünnung oder Nachextraktion: erneute Herstellung der Prüflösung aus vorhandenen Stocklösungen oder Wiederholung der Extraktionsphase der entsprechenden Prüflösung gemäß Prüfvorschrift (nicht erkennbarer Fehler bei der Probenaufarbeitung)
- ▶ Rehomogenisierung: erneute Herstellung der Prüflösung nach zusätzlicher Homogenisierung des identischen Mischmusters und Abmessung des benötigten Aliquots (nicht erkennbarer Fehler bei der Herstellung des Mischmusters oder unzureichende Homogenisierung).

Diese Liste ist beliebig fortführbar und hängt ab von der Vorgehensweise bei der analytischen Untersuchung. Das Auswählen geeigneter Bestätigungsmessungen muss individuell mit der verantwortlichen analytischen Einheit geplant werden.

Bestätigungsmessungen dienen nur zur Identifizierung nicht offensichtlicher Laborfehler und werden generell nicht zur Beurteilung des Prüfgutes herangezogen. Nach Identifizierung eines Laborfehlers ist eine erneute Analyse gemäß Prüfvorschrift durchzuführen. Etwaige initial entstandene Ergebnisse sind mit Begründung zu annullieren. Ausschließlich das Ergebnis der erneuten Analyse ist zur Endergebnisermittlung heranzuziehen. Das Verfahren wird wiederum mit der Festlegung von CAPA-Maßnahmen abgeschlossen.

Dieser Teil des OOX-Prozesses ist in Abbildung 3-4 grafisch dargestellt.

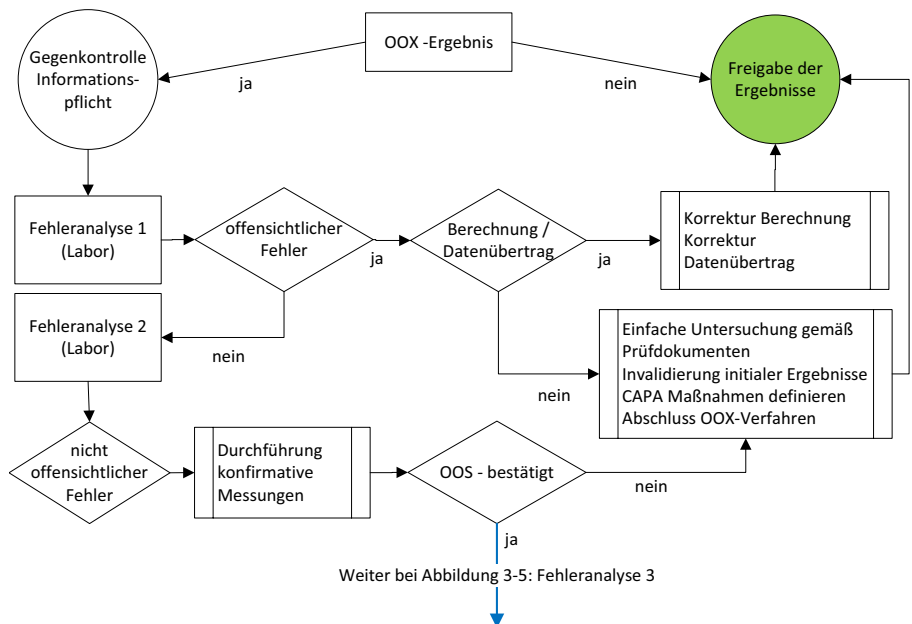


Abbildung 3-4 OOX-Prozessflußdiagramm (Teil 1)

3.D.3 Full Scale Investigation

Wird das OOS-Ergebnis durch die Bestätigungsmessungen bestätigt, kann ein Laborfehler ausgeschlossen werden. In diesem Fall ist eine *full scale investigation* anzustoßen. Dies bedeutet, dass die Fehleranalyse auf den Bereich des Musterzuges, der Lagerung, des Transports sowie der Herstellung ausgedehnt wird. Wichtig ist es, vorab die Verantwortlichkeiten für die Koordination und Durchführung der Fehleranalyse zu klären und festzulegen.

4 Dokumentation im Labor

Dr. Markus Limberger

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Wie werden Daten und Resultate im Labor dokumentiert?
- Welche Dokumentationswerkzeuge kann man verwenden?
- Welche Arten von Daten und Dokumenten gibt es?
- Welcher GMP-Aufwand muss betrieben werden?
- Worauf ist im Laborumfeld besonders zu achten?
- Welche Anforderungen und Aspekte sind relevant?

4.A Einleitung

Gemäß der ehernen Regel „Was nirgends dokumentiert wurde, ist nicht existent“ stellt die Dokumentation von Daten und Resultaten im Labor die Grundlage zur Erstellung von Prüfzertifikaten und Beurteilung der Produktqualität dar.

Eine korrekte, vollständige, nachvollziehbare und lückenlose Dokumentation ist der notwendige dokumentierte Beweis (engl. written evidence), dass die Prüfergebnisse unter Anwendung der relevanten Vorschriften und Richtlinien gemäß dem anzuwendenden Qualitätssystem erhoben wurden.

Hierbei muss eine Kausalkette bezüglich der Rückverfolgbarkeit der Daten von der initialen Beschaffung der Ausgangsstoffe und Reagenzien, dem Musterzug, der originären Prüfung des Produktes und Gegenkontrolle der Daten bis zur Ausfertigung der Prüfzertifikate darstellbar sein.

Das vorliegende Kapitel behandelt spezifisch die besonderen Anforderungen bei der Dokumentation von Labordaten.

Eine allgemeine Darstellung der Vorgehensweisen, Konzepte und Vorgaben zur Dokumentation und zur Guten Dokumentationspraxis finden Sie im GMP-BERATER in folgenden Kapiteln:

- ▶ Kapitel 15.A *Anforderungen aus Behördensicht*
- ▶ Kapitel 15.B *GMP-gerechte Dokumentation*

In Kapitel 15.A *Anforderungen aus Behördensicht* werden die Grundsätze der Dokumentation erläutert: Dokumentation muss genau, eindeutig, richtig, vollständig, leserlich und ordnungsgemäß unterzeichnet und datiert sein.

Des Weiteren werden die typischen GMP-relevanten Dokumente aufgeführt und ihr Zweck sowie die Handhabung erklärt. Qualitätsmerk-

male guter Dokumentation werden dargelegt, insbesondere die Regeln für die Erstellung von praxistauglichen und GMP-konformen Dokumenten sowie deren Pflege und Revision. Auch die Regeln der Guten Dokumentationspraxis werden erläutert. Zudem wird die Notwendigkeit der prospektiven Darstellung aller GMP-relevanten Prozesse und Vorgehensweisen herausgehoben.

Als logische Folge daraus wird die Verwendung von Arbeitsanweisungen, Prüfvorschriften, Protokollen und Berichten dargestellt. Thematisiert werden auch die Bedeutung und der Informationsgehalt von Unterschriften und elektronischen Signaturen sowie die Nachvollziehbarkeit von Bewertungen und Schlussfolgerungen in Dokumenten. Als Grundlage wird hier die Rückführbarkeit auf z.B. bei Messungen oder Beobachtungen unmittelbar gewonnene Rohdaten gefordert. Der Begriff *Rohdaten* wird eingeführt und auf die Notwendigkeit der Archivierung dieser Rohdaten inklusive aller zusätzlichen Daten, Berechnungen und Bewertungen (Sekundärdaten, Originaldaten) hingewiesen.

Im Kapitel 15.B *GMP-gerechte Dokumentation* wird vornehmlich auf die GMP-gerechte Dokumentation der aus den Vorgabedokumenten (z.B. SOPs, Prüfvorschriften, Protokolle) resultierenden Berichte und die Dokumentation der fallspezifischen Daten eingegangen. Hierbei werden die zuvor bereits priorisierten Themen der Nachvollziehbarkeit und Guten Dokumentationspraxis nochmals konkretisiert und adressiert. Besonderes Augenmerk wird auf die Regeln zur einwandfreien und nachvollziehbaren Korrektur gelegt. Wichtig ist, dass die Eintragungen lesbar bleiben. Deshalb sind Korrekturhilfen ebenso wie das Überkleben nicht erlaubt. Jede Korrektur muss abgezeichnet und datiert werden (Kürzel). Wer korrigiert, ist dafür verantwortlich, dass die Korrektur auch einwandfrei erfolgt.

Diese allgemeinen Anforderungen an eine GMP-gerechte Dokumentation gelten natürlich auch für die Dokumentation von Rohdaten und werden in den folgenden Ausführungen nochmals spezifisch thematisiert. Hierzu gehören auch Vorgaben zur korrekten Unterzeichnung mittels Unterschrift/Kürzel und Datum für Durchführende, Gegenkontrolle und Genehmiger. Ein von Behörden durchweg kritisch eingeschätztes Thema sind Kopien von Originaldokumenten. Um Verwechslungen, Mehrfachausdruck, unbefugtes Kopieren oder Manipulation zu unterbinden, müssen Maßnahmen zur Vermeidung etabliert sein. Diese können im Prozess erfolgen (Kennzeichnung, Genehmigungsprozedere) oder technischer Natur sein (Moiree-Papier, Lochstanzen, Paginierung, Banderolisierung etc.).

Sehr spezifische Angaben zu den Dokumentationsanforderungen an Prüfprotokolle werden im GMP-BERATER im Kapitel 15.C.4 *Prüfanweisung und -protokoll* aufgeführt. Hier wird vor allem auf die Vollständig-

keit der Angaben und die klare Zuordnung der Daten Wert gelegt. Bezug wird dabei vornehmlich auf die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens genommen.

4.B Regulatorische Anforderungen

Im Folgenden werden Informationen aus relevanten Textstellen zum Thema Dokumentation mit Fokus auf die Dokumentation von Labordaten zusammengefasst.

4.B.1 EU-GMP-Leitfaden

Grundlegende Informationen zur Dokumentation sind bereits in **Kapitel 1 „Pharmazeutisches Qualitätssystem“** des EU-GMP-Leitfadens enthalten. Anweisungen sollen in eindeutiger und schriftlicher Form abgefasst werden. Während des Arbeitsprozesses soll protokolliert werden, dass alle nach den festgelegten Verfahren und Anweisungen erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden.

Anforderungen an eine GMP-gerechte Dokumentation werden im **Kapitel 4 „Dokumentation“** des EU-GMP-Leitfadens Teil I beschrieben. Hierbei wird die Dokumentation als wesentlicher Teil des Qualitätssicherungssystems beschrieben. Als Vorteile einer klaren und korrekten Dokumentation werden die Vermeidung von Irrtümern aus mündlicher Kommunikation und die Rückverfolgbarkeit genannt. Daten können mittels verschiedener Systeme und Werkzeuge aufgezeichnet werden, vorausgesetzt detaillierte Verfahrensbeschreibungen liegen vor. Die Richtigkeit der Aufzeichnungen sollte überprüft werden. Daten sollten nur durch befugte Personen eingegeben oder geändert werden können. Jegliche Änderung oder Korrektur sollte nachvollziehbar sein.

Im Labor sind nicht nur die analytischen Rohdaten, sondern auch Daten zum Probenzug, Lagerungsdaten, Geräteprotokolle oder Daten des Umgebungsmonitorings relevant. Alle relevanten Daten des Arbeitsprozesses sollten aufgezeichnet werden sowie die benötigte Sekundärdokumentation (bspw. Wägeprotokoll, pH-Meter-Ausdruck) vorliegen. Nach Abschluss des Analyseprozesses sollen alle Arbeitsschritte von den verantwortlichen Personen datiert und unterzeichnet worden sein. Die Gegenkontrolle hat darauf zu achten, dass alle Aktivitäten gemäß den vorliegenden Prüfdokumenten erfolgt sind.

Im **Kapitel 6 „Qualitätskontrolle“** wird das Thema Dokumentation mit Verweis auf Kapitel 4 wieder aufgegriffen. Als relevante Dokumente für die Qualitätskontrolle werden aufgeführt:

- ▶ Spezifikationen
- ▶ Probenahmeverfahren

Die Autoren

Dr. Frank Böttcher

frank.boettcher@labor-ls.de

Apotheker

Labor L+S AG, Bad Bocklet/Großenbrach

Dr. Frank Böttcher ist Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik und blickt auf eine langjährige Berufslaufbahn in verschiedenen Unternehmen der Pharmazeutischen Industrie zurück. Seit 2015 ist er als CEO der Labor L+S AG verantwortlich für das operative Geschäft, Qualitätswesen, Personal und Finanzen.



Als Sachverständiger nach § 65.4 AMG ist Herr Dr. Böttcher in verschiedenen Arbeitsgruppen tätig, die sich mit der Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten befassen. Weitere Schwerpunkte seiner Tätigkeiten sind vertragliche Regelungen zur Auftragsherstellung und -prüfung sowie die Herstellung und Prüfung steriler Produkte.

Herr Dr. Böttcher begann seine Berufslaufbahn 1994 in der Analytik und Zulassung von Phytopharmaka. Danach folgten Stationen in einem internationalen Konzern und bei einem Lohnhersteller. Dort war er für das Lieferantenmanagement und die Prüfung und Freigabe von Packmitteln, Ausgangsstoffen und Fertigarzneimitteln verantwortlich. 2003 wechselte er zur Labor L+S AG und betreute dort zunächst die Bereiche Qualitätssicherung, Prüfung steriler Produkte und chemisch-physikalische Analytik.

Herr Dr. Böttcher verfügt über weitreichende Erfahrungen mit Audits und Behördeninspektionen. Zudem ist er als Referent und Autor mit den Schwerpunkten Qualitätssicherung, Risikomanagement, Validierung, Verifizierung und Transfer analytischer Verfahren aktiv.

Jürgen Eberlein

juergen.eberlein@labor-ls.de

Apotheker

Labor L+S, Bad Bocklet

Jürgen Eberlein arbeitet seit 2014 als Sachkundige Person und Gegenprobensachverständiger nach § 65.4 AMG in der Qualitätssicherung der Firma Labor L+S AG. Zu seinem Tätigkeitsfeld zählen auch Kundenaudits und Behördeninspektionen.



Nach dem Studium der Pharmazie in Würzburg arbeitete Herr Eberlein in verschiedenen öffentlichen Apotheken. Von 2007 bis 2012 übernahm er die stellvertretende Leitung der Herstellung von Bulkarzneimitteln bei der Abbott GmbH & Co KG. Im Anschluss daran war Herr Eberlein als stellvertretender Leiter der Qualitätskontrolle Ausgangsstoffe, Packmittel und Probenahme bei der AbbVie GmbH & Co KG beschäftigt. 2014 nahm er am Arbeitskreis Packmittel (AKP) teil.

Dr. Joachim Ermer

joachim.ermer@sanofi.com

Dipl. Biochemiker

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt

Dr. Joachim Ermer ist seit 2010 Leiter der Qualitätskontrolle Services bei Sanofi Wirkstoffe Chemie Frankfurt. Er ist außerdem Globaler Referenzstandard-Koordinator von Sanofi Industrial Affairs. Seine Spezialgebiete sind die analytische Validierung und verwandte Themen wie Transfer, Statistik und Quality by Design.



Nach dem Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg promovierte Herr Dr. Ermer 1988 in Enzymologie und arbeitete als wissenschaftlicher Assistent. Im Anschluss an ein post-doc Stipendium an der Universität Cambridge in Molekularbiologie nahm er 1991 eine Tätigkeit als Laborleiter in der Pharma Qualitätskontrolle Entwicklungsprodukte der Hoechst AG auf. Von 2001 bis 2005 war er als Director of Analytical Processes and Technology für die globale Koordinierung, Unterstützung und Beratung aller industriellen QC-Abteilungen bei Aventis bezüglich analytischer Themen zuständig. Von 2005 bis 2010 leitete Herr Dr. Ermer die Qualitätskontrolle Wirkstoffe Chemie bei Sanofi in Frankfurt.

Er ist Mitglied der APV-Fachgruppe Analytik und Qualitätssicherung, der EFPIA-Arbeitsgruppe Analytical Lifecycle Management und des USP Expert Panels Validation and Verification.

Annette Könemann

annette.koenemann@labor-ls.de

Dipl.-Ing. (FH) Lebensmitteltechnologie
Labor L+S, Bad Bocklet

Annette Könemann leitet seit 1994 den Bereich Qualität bei der Labor L+S AG. Sie ist verantwortlich für die Organisation des integrierten Management-Systems der L+S AG und für die Sicherstellung der Compliance mit nationalen und internationalen Regelwerken bei der Untersuchung von Arzneimitteln und Medizinprodukten.



Zu ihren Aufgaben gehört die Weiterentwicklung der bestehenden Qualitätsstandards wie GMP, cGMP, GLP und ISO 17025. Darüber hinaus ist Frau Könemann verantwortlich für die Durchführung von Lieferanten- und Kundenaudits sowie für die Vorbereitung und Betreuung von Behördeninspektionen. Ein weiteres Aufgabengebiet von Frau Könemann erstreckt sich auf in-house-Schulungen und Mitarbeiterqualifizierungen bei der L+S AG. Mit ihrem Fachwissen steht sie darüber hinaus für externe Schulungen und Beratungsleistungen bezüglich GMP- und Hygieneanforderungen in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie zur Verfügung.

Dr. Josef Künzle
josef.kuenzle@basilea.com

Dr. phil. Chemiker
Basilea Pharmaceutica International Ltd, Basel

Dr. Josef Künzle ist seit 2007 bei Basilea beschäftigt und dort seit August 2015 als Head of Global Quality Management für alle GxP-Bereiche zuständig. Zuvor war er 18 Jahre in der Pharmaindustrie in den Bereichen Analytische F&E, Qualitätskontrolle und Qualitätsmanagement tätig. Er hat außerdem Erfahrung mit Behördeninspektionen und globalen Lieferanten-Audits.



Nach dem Studium der Chemie und Promotion in Organischer Chemie an der Universität Zürich sowie dem Post-Doc an der Stanford University begann er seine berufliche Laufbahn 1989 als Laborleiter in der Analytischen F&E der Sandoz Pharma AG. Nach dem Wechsel in die QK war er für den Blockbuster Sandimmun zuständig, inklusive erfolgreicher FDA-Inspektion für Sandimmun Neoral. In der Novartis Pharma AG verantwortete er alle Sandoz-Peptidprodukte.

1998 wechselte er zur Carbogen-Gruppe und unterstützte dort den Auf- und Ausbau aller Qualitätsaspekte in leitender Funktion.

Ab Ende 2003 war er als Fachtechnischer Leiter und Leiter QM für den Q-Bereich der Permamed AG verantwortlich.

Sein Fachwissen vermittelt er seit 1997 regelmäßig bei GMP-Fortbildungen.

Dr. Markus Limberger
m.limberger@quasaar.de

Geschäftsführer
Quasaar GmbH, Überherrn

Dr. Markus Limberger ist Mitbegründer der QUA-SAAR GmbH, die seit 2015 GMP-Kompetenz im Rahmen der Produktentwicklung und Produktkontrolle für den Pharma- und Life-Science-Bereich anbietet. Zu seinen Spezialgebieten gehören u.a. Methodentransfer, OOX-Prozess, Qualifizierung von Standardsubstanzen und Reagenzien, Auditwesen und Effizienzsteigerung im Labor.



Herr Dr. Limberger studierte Chemie an der Universität des Saarlandes und promovierte 1999 in pharmazeutischer und medizinischer Chemie (Herrmann-Schlosser-Stipendium, Phoenix Pharmazie Wissenschaftspreis 2000). Nach Tätigkeiten im Bereich der galenischen Entwicklung, Charakterisierung von Wirkstoffen sowie Pharmazeutischen Analytik wechselte er 2002 zur PHAST GmbH, wo er bis 2014 federführend für den Aufbau der Qualitätskontrolle (FDA-approved) und GMP-Bereiche verantwortlich war.

Herr Dr. Limberger ist aktiver Fachreferent und -autor. Wissenschaftlich befasst er sich mit der Entwicklung sowie Implementierung innovativer Methoden und Techniken in das GMP-Umfeld unter Gewährleistung der GMP-Compliance. Herr Dr. Limberger ist Mitglied der APV (Fachgruppe Qualitätssicherung und Analytik, Pharmaexperte) und gehört seit 2014 zum Autorenteam des Maas & Peither AG – GMP-Verlags.