

Fuchslueger, Limberger, Perlick

# Materialien und Ausrüstung im Pharmalabor

GMP-konformer Umgang mit Substanzen,  
Geräten und Systemen



GMP-Fachwissen LABOR

GMP-BERATER Auszug



# Vorwort

Die Qualität analytischer Daten wird durch viele Faktoren beeinflusst. Diese lassen sich den klassischen „vier M's“ zuordnen:

- ▶ **Materialien** (z.B. Standards und Reagenzien)
- ▶ **Maschinen** (z.B. Laborgeräte und Messsysteme)
- ▶ **Methoden** (z.B. Prüfvorschriften und Analysenverfahren)
- ▶ **Mensch** (Qualifikation, Schulung und Compliance)

Das vorliegende Buch befasst sich mit den beiden „M's“ Materialien und Maschinen. Hier erfahren Sie alles Wichtige über den GMP-konformen Umgang mit Substanzen, Geräten und Systemen im Pharmalabor.

Standards und Reagenzien werden in jedem Labor benötigt. Die korrekte Handhabung dieser Substanzen stellt hohe Anforderungen an das Qualitätssystem und an das Personal.

Dr. Markus Limberger hat im Kapitel **Substanzen im Labor** alle wichtigen Informationen zur Beschaffung, Qualitätskontrolle, Verwaltung und Dokumentation zusammengestellt. Standards sollten bevorzugt von behördlichen Quellen bezogen werden. Daneben gibt es auch kommerzielle Anbieter oder die Möglichkeit, geeignete Substanzen intern zu Standardsubstanzen zu qualifizieren. Standards und Reagenzien müssen für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sein. Dies wird durch eine entsprechende Qualifizierung nachgewiesen. Die erforderlichen Qualifizierungsstrategien müssen schriftlich definiert und dokumentiert werden.

Standards und Reagenzien haben einen unmittelbaren Einfluss auf die Ergebnisse analytischer Untersuchungen. Daher muss ihre Verwendung lückenlos nachvollziehbar sein. Dies wird durch klare Vorgaben zu Dokumentation, Kennzeichnung, Haltbarkeit und Lagerbedingungen gewährleistet. Diese Aspekte stehen auch häufig im Fokus von Audits und Inspektionen. Sie finden in diesem Kapitel alle relevanten Richtlinien und Normen im Überblick, detaillierte Praxisbeispiele zur Qualifizierung von Standards, nützliche Angaben zur Haltbarkeit von Reagenzien sowie eine hilfreiche Checkliste zur Vorbereitung von Audits und Inspektionen.

Auch die zur Analytik eingesetzten Geräte und Systeme haben einen unmittelbaren Einfluss auf die Qualität der analytischen Daten und müssen daher qualifiziert werden. Das Kapitel **Qualifizierung von Laborgeräten** versetzt den Leser in die Lage, Laborgeräte unter Einhaltung der regulatorischen Anforderungen selbst oder durch externe Service-Dienstleister zu qualifizieren. Dr. Markus Limberger beschreibt die Verantwortlichkeiten für die Gerätequalifizierung und die Softwarevalidierung und erläutert wichtige Begriffe rund um die Gerätequalifizierung.

Dr. Christian Perlick stellt unterschiedliche Konzepte für die Qualifizierung von Standardgeräten und Sonderanlagen vor. Dabei werden auch die Vor- und Nachteile der internen und externen Durchführung gegeneinander abgewogen.

Nach der Erstqualifizierung der Laborausrüstung gilt es, den qualifizierten Zustand im Lebenszyklus des Gerätes aufrecht zu erhalten. Wichtig ist hierbei das Zusammenspiel von Requalifizierung, Reparatur und Wartung unter dem Schirm der Änderungskontrolle. In diesem Zusammenhang erläutern die Autoren auch den Systemeignungstest, die Kalibrierung und den Umgang mit OOC-Ergebnissen. Alle wichtigen Dokumente rund um die Gerätequalifizierung und deren Inhalte werden beschrieben. Dies beinhaltet neben der typischen Qualifizierungsdokumentation auch gerätespezifische Dokumente wie Freigabeinformation, Steckbrief oder Logbuch.

Außerdem finden Sie in diesem Kapitel Beispiele für den Qualifizierungsprüfumfang einiger typischer Laborgeräte sowie Beispieldokumente für die verschiedenen Qualifizierungsphasen. Auch das Thema Laborsoftware wird angeschnitten und verschiedene Lösungsansätze zur Validierung von computergestützten Laborsystemen vorgestellt. Zusammen mit der Vorstellung unterschiedlicher Qualifizierungskonzepte und potenziellen Fehlern und Fallstricken aus der Praxis liefert das Kapitel Lösungsansätze, wie die Qualifizierung von Laborgeräten GMP-konform und wirtschaftlich umgesetzt werden kann.

In jedem Labor fallen große Datenmengen an, die erfasst, ausgewertet und verwaltet werden müssen. Hierzu setzt man üblicherweise elektronische Systeme ein, die unter dem Oberbegriff **Labordatenmanagementsysteme (LDMS)** zusammengefasst werden. Die Einführung eines LDMS hat bei richtiger Umsetzung erheblichen positiven Einfluss auf die Effizienz und Qualität der Arbeiten im analytischen Labor. Viele dieser Vorteile resultieren aus der Automatisierung und automatischen Kontrolle von Prozessen und der elektronischen Verfügbarkeit von Daten.

Dr. Ulf Fuchslueger beschreibt die regulatorisch korrekte Einführung eines validierten Systems und empfiehlt, sich bei der Spezifikation und Verifizierung an die Richtlinien, Kategorisierung und das V-Modell (Phasenmodell) aus GAMP 5 zu halten. Dies reicht von der Erstellung des Lastenhefts bis hin zur Freigabe des Systems nach erfolgreicher Leistungsverifizierung und Übergabe in die Betriebsphase.

Der Betrieb eines LDMS erfordert zahlreiche Regelungen, welche spätestens zur Inbetriebnahme vorliegen müssen. Ein periodischer Review des Systems und der zugehörigen Dokumentation sollte ebenfalls durchgeführt werden. Ultimativ kann ein LDMS als Basis und zentrale Schnittstelle für den papierlosen Betrieb in der Analytik und Qualitätskontrolle und als Schnittstelle zu anderen Unternehmensbereichen dienen.

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, Juni 2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>i</b>
<b>1 Substanzen im Labor</b>	<b>3</b>
1.A Einleitung	3
1.B Richtlinien, Normen und Institutionen	5
1.C Begriffe und Definitionen	8
1.D Beschaffung von Standardsubstanzen und Reagenzien	10
1.E Besonderheiten im Umgang mit Arzneibuch-Standards	12
1.F Anforderungen an Standardsubstanzen und Reagenzien	13
1.G Verwaltung und Kontrolle	20
1.H Dokumentation	22
1.I Lagerung und Haltbarkeit	24
1.J Handhabung von Standardsubstanzen und Reagenzien im Labor	27
1.K Besonderheiten im Umgang mit biologischen Substanzen	29
1.L Standards und Reagenzien im Audit	31
<b>2 Qualifizierung von Laborgeräten</b>	<b>33</b>
2.A Einleitung	33
2.B Regulatorische Anforderungen/Institutionen	34
2.C Verantwortlichkeiten	36
2.D Begriffe und Definitionen	38
2.E Organisatorische Aspekte der Qualifizierung	43
2.F Risikoanalyse	48
2.G Qualifizierungsmaßnahmen im Lebenszyklus der Ausrüstung	50
2.H Qualifizierungs- und Gerätedokumentation	58
2.I Fehler und Fallstricke bei der Gerätequalifizierung	68
2.J Praktische Beispiele zur Gerätequalifizierung	70
2.K Neue Konzepte der Gerätequalifizierung	77
2.L Kombination Geräte und Software (Computergestütztes System)	79
2.M Abgrenzung Qualifizierung und Kalibrierung	82
2.N Prüfmittel	83
2.O Systemeignungstest (System Suitability Test, SST)	84
2.P Out-of-Calibration (OOC)	86
2.Q Beispielvorlagen Qualifizierungsdokumente	89
<b>3 Labor-Datenmanagement-Systeme (LDMS)</b>	<b>96</b>
3.A Grundlagen	96
3.B Spezifikationsphase	99
3.C Risikobewertung	103
3.D Verifizierungsphase	105
3.E Betrieb eines LDMS	109
3.F Periodischer Review	109
3.G Papierlose Dokumentation und LDMS	110

<b>4</b>	<b>Informationsquellen</b>	<b>112</b>
	<b>Die Autoren</b>	<b>116</b>
	<b>Index</b>	<b>119</b>

# 1 Substanzen im Labor

Dr. Markus Limberger

## Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen

- Welche relevanten Substanzklassen gibt es im Labor?
- Welche Vorgaben sind zu beachten?
- Wo kann man die Substanzen beschaffen?
- Wie werden Eignung und Verwendungszweck geprüft?
- Wie können die Substanzen charakterisiert und qualifiziert werden?
- Was ist beim Umgang mit den Substanzen im Labor zu beachten?
- Welche Vorgaben zur Dokumentation, Verwaltung und Kontrolle müssen eingehalten werden?
- Was muss bezüglich Lagerung und Haltbarkeit beachtet werden?
- Auf welche Fragen sollte man im Audit vorbereitet sein?

## 1.A Einleitung

Der GMP-konforme Umgang mit und die Qualität von jeglichen Substanzen, welche in der analytischen Qualitätskontrolle verwendet werden, haben einen entscheidenden Einfluss auf die Richtigkeit und Vergleichbarkeit der erhaltenen analytischen Ergebnisse und somit auf die Beurteilung der Produktqualität.

Mit anderen Worten: eine korrekte Aussage zur Qualität des Prüfgutes ist nur möglich, wenn die relevanten Arbeitsschritte GMP-konform durchgeführt werden und Substanzen ausreichender, dokumentierter und nachvollziehbarer Qualität verwendet werden.

Die im Labor verwendeten Substanzen können grob in zwei Klassen eingeteilt werden:

- ▶ Standardsubstanzen (Referenzstandards) und
- ▶ Reagenzien.

Den Standardsubstanzen wird üblicherweise eine höhere Priorität zugewiesen, da die Standardsubstanz aufgrund des Einbezugs ins die Quantifizierung des Prüfgutes die analytischen Ergebnisse direkt beeinflusst. Die relevanten Eigenschaften der Standardsubstanzen sollten daher nur geringfügig schwanken. Zusammensetzung, Homogenität und Rückführbarkeit der zertifizierten Eigenschaften der Substanz sind wichtige Aspekte. Je nach verwendeter Standardsubstanz ist die Rückverfolgbarkeit der erhaltenen Ergebnisse über eine ununterbrochene Kette mit national und international festgelegten Standards zu sichern.

### 1.A.1 Standardsubstanzen

Der Begriff *Standard* umfasst im pharmazeutisch-chemischen Umfeld alle chemischen Referenzstandardsubstanzen in fester, flüssiger und gasförmiger Form sowie Standard- oder Normallösungen (beispielsweise Farbvergleichslösungen, Wasserstandard für Karl-Fischer-Titration). Als Grundstoff für Standardsubstanzen können neben Wirk- und Rohstoffen auch Neben- oder Abbauprodukte, Intermediate und Hilfsstoffe herangezogen werden. Nach ausreichender Qualifizierung und Überprüfung der relevanten Eigenschaften steht der Verwendung als Standardsubstanz nichts mehr im Wege.

Standardsubstanzen für biologische oder biochemische Zwecke werden prinzipiell analog den chemischen Standardsubstanzen behandelt. Jedoch müssen hier bei Beschaffung und Überprüfung der Qualität weit mehr spezifische und spezielle Anforderungen als bei den chemischen Standardsubstanzen erfüllt werden.

Für alle verwendeten Standardsubstanzen müssen Qualität, Herkunft, Haltbarkeit und Verwendungszweck zweifelsfrei geklärt sein. Nur dann kann eine korrekte Handhabung für GMP-relevante Untersuchungen gewährleistet werden.

### 1.A.2 Reagenzien

Reagenzien können ebenfalls einen Einfluss auf die analytischen Ergebnisse haben. Obwohl Reagenzien die analytischen Ergebnisse nur indirekt beeinflussen, kann auch dies zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen und somit einer Fehleinschätzung der Produktqualität führen. Aus diesem Grund gelten prinzipiell die gleichen Anforderungen und Grundsätze wie für Standardsubstanzen, welche jedoch den Untersuchungen angepasst sein sollten.

Die Wichtigkeit dieses Themas spiegelt sich auch in der Entwicklung der gültigen Regularien wieder. So wurden die Anforderungen an Standardsubstanzen und Reagenzien im EU-GMP-Leitfaden Kapitel 6 *Qualitätskontrolle* bei der letzten Revision stark ausgeweitet:

- ▶ Bei der Herstellung, Qualitätsvorgabe und -kontrolle sowie Dokumentation von Standardsubstanzen, Reagenzien und Medien wird höchste Sorgfalt gefordert.
- ▶ Die schriftlich festgelegten Vorgaben sind strikt zu befolgen.
- ▶ Die Prüfung der Eignung von Standards für den vorgesehenen Verwendungszweck wird in den Fokus gerückt.
- ▶ Qualifizierungsstrategien für Standardsubstanzen sollen schriftlich klar definiert und dokumentiert werden.
- ▶ Die bevorzugte Verwendung und Beschaffung von Standards aus offiziellen, behördlichen Quellen wird gefordert.
- ▶ Die Anforderungen an Handhabung, Qualifizierung und Nachvollziehbarkeit von Sekundärstandards und Arzneibuchstandards werden definiert.

- ▶ Korrekte Etikettierung sowie Evaluierung und Angabe von Haltbarkeiten, Lagerbedingungen, Gehaltsangaben etc. wird dringlichst gefordert. Die Festlegung von Haltbarkeiten ist auch für Reagenzien erforderlich!
- ▶ Des Weiteren werden Anforderungen an die Handhabung, Herstellung und Qualifizierung von Kulturmedien für Zellbiologie und Mikrobiologie aufgestellt.

## 1.B Richtlinien, Normen und Institutionen

### 1.B.1 Richtlinien und Normen

Neben dem bereits in der Einleitung erwähnten EU-GMP-Leitfaden (Kapitel 6 *Qualitätskontrolle*) gibt es weitere Richtlinien und Normen, die nicht nur das GMP-Umfeld abdecken.

Der EU-GMP-Leitfaden enthält neben den Anforderungen in Teil 1, Kapitel 6 *Qualitätskontrolle* auch in Teil 2, Kapitel 11 *Laborkontrollen* Vorgaben zu folgenden Themen:

- ▶ Verwendung und Verfügbarkeit von Primärstandards,
- ▶ Etablierung von in-house Primärstandards,
- ▶ Verwendung von Sekundärstandards.

Ein Normenwerk, welches in der Anwendung über den GMP-Bereich hinausgeht, sind die **DIN-ISO-Normen**. In diesem technisch sehr ausführlichen Regelwerk (**welches aus GMP-Sicht keine behördliche Relevanz hat**) gibt es eine ganze Reihe von Normen, die das Thema Standardsubstanzen und Reagenzien aufgreifen. Eine Übersicht zeigt Abbildung 1-1.

DIN ISO Normen zu Standards und Referenzsubstanzen
ISO Guide 30, Begriffe und Definitionen im Zusammenhang mit Referenzmaterialien
ISO Guide 31, Referenzmaterialien – Inhalt von Zertifikaten und Kennzeichenschildern
ISO Guide 32, Kalibrierung in der analytischen Chemie und Anwendung von zertifizierten Referenzmaterialien
ISO Guide 33, Anwendung von zertifizierten Referenzmaterialien
ISO Guide 34, Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Referenzmaterial-Herstellern

Abbildung 1-1 *DIN ISO Normen zu Standards und Referenzsubstanzen (Quellen: [www.beuth.de](http://www.beuth.de) und [www.iso.org](http://www.iso.org))*



Wird ein Analysenzertifikat für einen **Sekundärstandard** erstellt, sollten folgende Angaben für den Primär- und Sekundärstandard vorliegen:

- ▶ Substanzname/Codierung
- ▶ Charge
- ▶ Gehaltswert
- ▶ Retestdatum

Mit Datum der Freigabe der Zertifikate können die Standards den operativen Einheiten zur Verfügung gestellt und verwendet werden.

### 1.G Verwaltung und Kontrolle

Ein wichtiger Aspekt im Umgang mit Substanzen im Labor ist die Verwaltung und Überwachung der Substanzen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass die Substanzen nur für ihren definierten Verwendungszweck im vorgesehenen Haltbarkeitszeitraum verwendet werden. Ebenso wichtig ist die zeitnahe und korrekte Ausschleusung der Substanzen aus dem Workflow!

Der Ablauf von der Beschaffung der Substanzen bis zu ihrer Entsorgung ist in Abbildung 1-6 dargestellt.

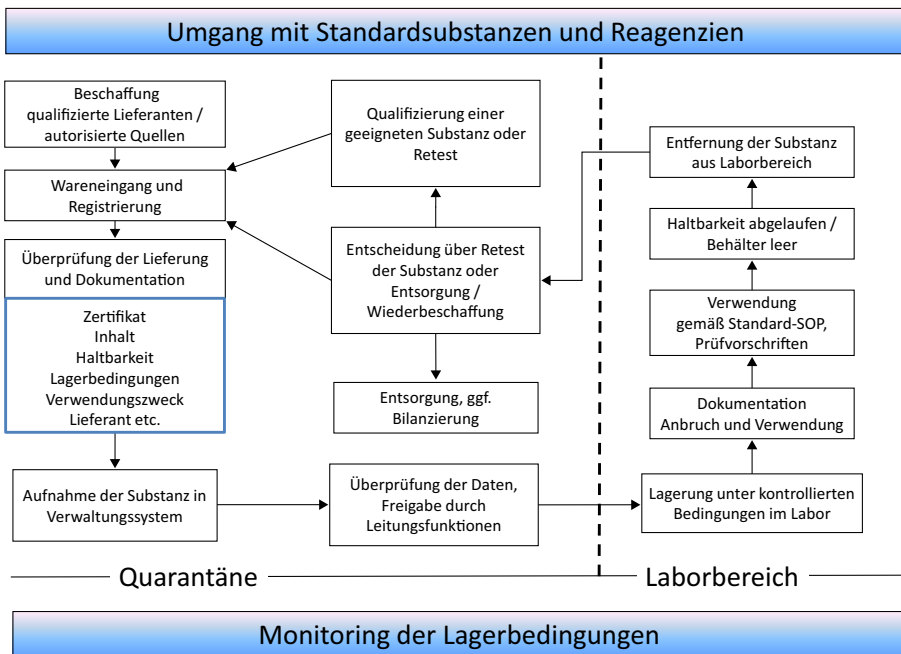


Abbildung 1-6 Workflow Standardsubstanzen und Reagenzien

Für Gefahrstoffe besteht die Kennzeichnungspflicht mit Gefahrstoffsymbolen und H + P-Sätzen entsprechend der Gefahrstoffverordnung. Beispiele hierfür sind in Abbildung 1-9 und Abbildung 1-10 dargestellt. Nicht gekennzeichnete Gebinde sind umgehend zu kennzeichnen. Dies gilt für die Lagerung, die Verwendung und für das Inverkehrbringen. Bei Fehlen der Gefahr- und Sicherheitshinweise ist der Inverkehrbringer verantwortlich für die Evaluierung dieser Hinweise!

Bei Standflaschen, in denen gefährliche Stoffe oder Zubereitungen in für den Handgebrauch erforderlicher Menge enthalten sind, ist die Angabe der Stoffbezeichnung und des Gefahrensymbols mit der zugehörigen Gefahrenbezeichnung ausreichend.



Abbildung 1-9 Beispiele für Symbole zur persönlichen Schutzausrüstung des Bearbeiters



Abbildung 1-10 Beispiel zur Kennzeichnungspflicht für Substanzen im Labor gemäß H+P-Sätzen (entzündbar + akute Toxizität)

## 1.K Besonderheiten im Umgang mit biologischen Substanzen

Der Umgang mit biologischen Molekülen und Substanzen (*Biologics*) unterscheidet sich aufgrund der speziellen Stoffeigenschaften und Sensitivität der Substanzen gegenüber Umweltparametern von dem konventionellen Umgang mit *kleinen Molekülen*.

Zu den biologischen Molekülen können folgende Substanzklassen gezählt werden: Aminosäuren, Oligo- und Poly-Peptide, Proteine, Konjugate (Glycoproteine), Antikörper, DNA, RNA, Enzyme und Enzymkomplexe. Aminosäuren und Oligopeptide bilden hierbei die Schnittmenge zu den *kleinen Molekülen*.

## 2.Q Beispielvorlagen Qualifizierungsdokumente

Dr. Christian Perlick

### 2.Q.1 Qualifizierungsplan

#### Beschreibung der Ausrüstung

Bezeichnung			
Inventar-Nr.			
Risikoklassifizierung	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C
Standort			
VMP	Dokumenten-Nr. Validierungsmasterplan		
Einsatzbereich	<input type="checkbox"/> GMP-Bereich	<input type="checkbox"/> Non-GMP-Bereich	
<input type="checkbox"/> Erstqualifizierung	<input type="checkbox"/> Routinemäßige Requalifizierung	<input type="checkbox"/> Qualitätsrelevante Änderung	

#### Geltungsbereich

Geltungsbereich des Plans festlegen.

#### Genehmigung und Freigabe IQ/OQ/PQ-Plan

Der Qualifizierungsplan wird geprüft und freigegeben.

	Erstellt von	Geprüft von	Freigegeben von
Funktion	Qualifizierungs-koordinator	Qualifizierungs-verantwortlicher	Qualitätssicherung
Name			
Datum			
Unterschrift			

#### Vorgesehener Einsatzzweck

Kurze Beschreibung des geplanten Einsatzzwecks der zu qualifizierenden Ausrüstung (Übernahme aus der DQ).

#### IQ/OQ/PQ-Plan

##### Prüfpunkte der Installationsqualifizierung (IQ-Plan)

- Entfällt (Begründung):  
(Beispiel: Es handelt sich um bereits installierte und etablierte Ausrüstung.)
- Die Installationsqualifizierung erfolgt nach Lieferung der Ausrüstung am Aufstellort. Im Falle vormontierter Ausrüstung kann die Installationsqualifizierung, zumindest teilweise, auch beim Lieferanten vorgenommen werden.

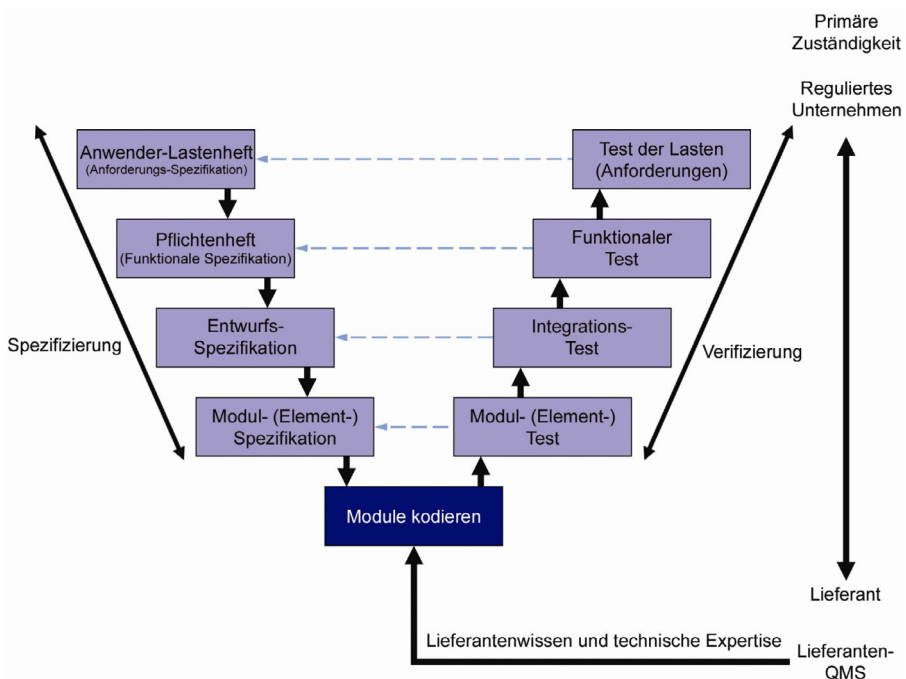


Abbildung 3-3 V-Modell: Spezifizierung und Verifizierung, Beispiel für Kategorie-5-Software (Quelle: Abb. 4.4, GAMP 5 – Ein risikobasierter Ansatz für konforme GxP-computergestützte Systeme)

### 3.B.1 Lastenheft (User Requirements Specification)

Natürlich ist es auch für das Lastenheft eines LDMS essenziell, die goldenen Regeln zur Erstellung einer Anforderungsspezifikation einzuhalten. In dieser Phase sollten nur prüfbare Anforderungen (das WAS?) spezifiziert und von einer Definition der Umsetzung von Anforderungen (das WIE?) abgesehen werden.

Idealerweise beschreibt das Lastenheft neben allgemeinen Informationen zum Unternehmen und der Infrastruktur (wie z.B. Qualitätssicherungssysteme, IT-Infrastruktur, Anzahl der Mitarbeiter, Organisation der Laborarbeit) die abzubildenden Prozesse in Form von Flussdiagrammen und konsistenten, tabellarisch zusammengefassten Anforderungen.

Ein wichtiger und vor allem von Behördenseite immer intensiver geprüfter Sachverhalt ist die Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit (*Traceability*) von Anforderungen. Schon im Lastenheft sollte dafür gesorgt werden, dass jede Anforderung eindeutig identifizierbar ist und mit weiteren Spezifikations- und vor allem Verifizierungsschritten eindeutig verknüpft ist. Am einfachsten geschieht dies mithilfe einer Matrix (**Rückverfolgbarkeits-Matrix, Traceability Matrix**) wie in Abbildung 3-4 beispielhaft gezeigt. Die Matrix kann quasi als Formular bereits Teil des Lastenhefts sein.

	<b>Anforderung Lastenheft Referenz</b>			
	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>87</b>	<b>104</b>
<b>Beschreibung</b>	Lieferant bietet lokalen Support	System druckt Barcode-Etiketten	Schnittstelle zu Waagen	Instrumentenverwaltung
<b>GMP?</b>	N	Y	Y	Y
<b>Pflichtenheft Referenz</b>	Kap. 1.1	Kap. 4.3	Kap. 10.8	Kap. 6.1
<b>Entwurfsspezifikation</b>	–	FS-03-01	FS-12-02	Standardfunktionalität
<b>IV-Referenz</b>	–	IV-03-01	IV-12-01	IV-01-01
<b>FV-Referenz</b>	–	–	FV-12-01	–
<b>LV-Referenz</b>	–	T9.1, T9.4, T10.6	T3.4, T12.7, T21.8	T12.1, T13.2
<b>Bemerkung</b>	siehe Auditbericht	Keine	Keine	Keine

Abbildung 3-4 Beispiel einer Rückverfolgbarkeitsmatrix (Auszug)

Diese Tabelle erlaubt auch ein leichteres und objektiviertes Ranking verschiedener Anbieter und erleichtert somit die Systemauswahl. Hierzu können die einzelnen Anforderungen natürlich unterschiedlich gewichtet werden.

### 3.B.2 Validierungsplan

Der Validierungsplan darf zum Beispiel für systemspezifische Hardware (Server, Barcode Lesegeräte oder Druck) die Zusammenfassung der Installations- und Funktionsverifizierung erlauben. So kann auf eine strikte Trennung der Phasen verzichtet werden. Selbstverständlich wird auch der Spezifikationsaufwand in solchen Fällen deutlich geringer gehalten.

Ähnliches gilt für den Softwarebereich, wo der Spezifikations- und Verifizierungsaufwand für unterschiedliche Teile des Systems an die jeweilige GAMP-Kategorie (siehe Abbildung 3-5) angepasst werden kann bzw. sollte. Dies entspricht auch einer ersten groben Risikobewertung.

## Die Autoren



**Dr. Ulf Fuchslueger**

fuchslu@vtxmail.ch

*Dipl. Chemiker, Executive MBA*

Selbständiger Berater

Dr. Ulf Fuchslueger hat sich als Berater auf die Themen Labordatenmanagement, Laborprozessoptimierung, LIMS und Systemintegration im regulierten Umfeld spezialisiert. Während seiner Berufslaufbahn hat er zahlreiche internationale Pharmaunternehmen bei der Einführung computergestützter Labordatenysteme unterstützt.

Nach dem Studium der Technischen Chemie startete Herr Dr. Fuchslueger seine Laufbahn in der Ciba-Geigy AG als Laborleiter. Nach 6 Jahren Tätigkeit in den Werken Marly und Basel wechselte er zum international tätigen Wirkstoffhersteller Carbogen AG als Leiter der Analytischen Entwicklung. Hier war er für die Entwicklung und Validierung von analytischen Methoden, die Freigabe von Zwischenprodukten und Wirkstoffen unter GMP und als Leiter der GLP-Testing Facility für die Freigabe von internationalen Referenzsubstanzen verantwortlich. Als Projektleiter für die Einführung eines Chromatographiedatensystems und eines LIMS sammelte er Erfahrung mit Computersystemen im regulierten Umfeld.

Von 2003 bis 2013 war er Geschäftsführer und Senior Consultant der Vialis AG. Dieses von ihm mitbegründete Unternehmen spezialisierte sich auf die Prozessoptimierung im Laborumfeld und die Einführung papierloser Labordatenmanagementsysteme. Seit 2013 ist er selbständig.



**Dr. Markus Limberger**  
[m.limberger@quasaar.de](mailto:m.limberger@quasaar.de)

*Geschäftsführer*  
Quasaar GmbH, Überherrn

Dr. Markus Limberger ist Mitbegründer der QUASAAR 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.



**Dr. Christian Perlick**  
c.perlick@quasaar.de

*Diplomchemiker*  
Quasaar GmbH, Überherrn

Herr Dr. Perlick ist als Leiter GMP-Supply der Quasaar GmbH zuständig für die Gerätequalifizierung und die technische Etablierung neuer Analysentechniken, wobei er über langjährige praktische Erfahrung auf diesem Themengebiet verfügt. Ein weiterer Schwerpunkt seiner Arbeit ist die Softwarevalidierung. Herr Perlick ist Mitglied der APV-Taskforce Datenintegrität und hat an zahlreichen Audits und Behördeninspektionen (FDA) erfolgreich teilgenommen.

Nach dem Studium der Chemie und Promotion in Pharmazeutischer Chemie begann Herr Perlick seine berufliche Laufbahn als Assistent der Laborleitung in der Qualitätskontrolle der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Schwerpunkte seiner Arbeit waren dort die analytische Chargenfreigabe, das Life Cycle Management und die Bearbeitung analytischer Reklamationen und Sonderprojekte.

2006 wechselte er zur PHAST GmbH in Homburg. Dort baute er den Bereich GMP-Supply mit dem System der Gerätequalifizierung mit auf und etablierte dieses 2012 standortübergreifend bei der PHAST Development GmbH in Konstanz.

Seit März 2016 verstärkt Herr Perlick das Team der Quasaar GmbH in Überherrn. Neben seinem Schwerpunkt der Gerätequalifizierung kümmert er sich um die technische Betreuung des Geräteparks und berät die Geschäftsführung bei der Anschaffung neuer Geräte und Einführung neuer Analysentechniken.



# Index

<b>A</b>		Referenzstandard	22
Änderungskontrolle		kontinuierliche Qualifizierung	77
Laborgeräte	35	Kühlschrank	
Arzneibuchstandard	10	Qualifizierung	75
Einsatzzweck	12	<b>L</b>	
Vorbehandlung	13	Labor	
<b>B</b>		biologische Substanzen	29
biologischer Standard	10, 30	Reagenz	3
<b>C</b>		Referenzstandard	3
computergestütztes System		Labordatenmanagement-System	
Laborgerät	79	siehe LDMS	96
<b>E</b>		Laborgerät	
Eichung	42	Änderungskontrolle	52
<b>F</b>		Außerbetriebnahme	57
Fischgrättdiagramm	49	Begriffsdefinitionen	38
Freisetzungsapparatur		Benutzeranforderung	60
Qualifizierung	76	computergestütztes System	79
<b>G</b>		Datenintegrität	60
GAMP 5		Freigabeinformation	63
LDMS	98	Geräte-SOP	64, 66
<b>H</b>		kontinuierliche Qualifizierung	77
HPLC		Lebenszyklus	43
Qualifizierung	72	Lieferantenaudit	61
<b>I</b>		Logbuch	67
Identitätsstandard	9	Messsoftware	60
interner Standard	9	Prüfmittel	83
<b>J</b>		Qualifizierung,	
Justierung	43	s. Qualifizierung Laborgerät	33
<b>K</b>		Reparatur	52, 54
Kalibrierung	42	Reparaturliste	54
Kalibrierungsstandard	10	Requalifizierung	46, 52, 67, 70
Kennzeichnung		Softwarevalidierung	81
Reagenz	22	Steckbrief	64
		Stilllegung	57
		Systemeignungstest	77, 84
		Wartung	52, 54
		Wartungsplan	55
		Laborsoftware	81
		Konformitätscheckliste	82

Lastenheft			
LDMS		100	
LDMS			
behördliche Anforderungen		98	
Betrieb		109	
Entwurfsspezifikation		102	
funktionale Designspezifikation		103	
Funktionsverifizierung		106	
Implementierung		105	
Installationsverifizierung		106	
Konfigurationsspezifikation		102	
Lastenheft		100	
Leistungsverifizierung		108	
papierlose Dokumentation		110	
periodischer Review		109	
Pflichtenheft		102	
Risikobewertung		103	
Spezifikationsphase		99	
Validierungsplan		101	
Verifizierung		99	
Verifizierungsphase		105	
V-Modell		99	
Zusatzfunktionalitäten		107	
Lebenszyklus			
Laborgerät		43	
<b>O</b>			
OOC-Ergebnis		86	
Beispiele		86	
OOC-Prozess		86	
Fehleranalyse		88	
<b>P</b>			
pH-Meter			
Qualifizierung		75	
Primärstandard		9	
Qualifizierung		16	
Zertifikat		19	
Prüfmittel		83	
Auswahl		83	
DAkks-Kalibrierung		84	
Genauigkeit		83	
Kontrolle		84	
Werkskalibrierung		84	
<b>Q</b>			
Qualifizierung extern			
Freigabe der Dokumente		47	
Laborgerät		45, 46	
Verantwortung		45, 48	
Qualifizierung Laborgerät		33	
Abgrenzung Kalibrierung		82	
Akzeptanzkriterien		59, 68	
Änderungskontrolle		60	
Anforderungen Europa		34	
Anforderungen USA		35	
Begriffsdefinitionen		39	
Beispiele		70	
computergestütztes System		81	
Designqualifizierung		51, 60	
Dokumentation		58	
externe Dokumente		47	
externer Dienstleister		47	
Fehlerquellen		68	
Funktionsqualifizierung		51	
Installationsqualifizierung		51, 71	
Intern vs. extern		46	
Konzept		44, 77	
Leistungsqualifizierung		51	
Personal		69	
Prüfmethode		70	
Prüfmittel		69, 83	
Qualifizierungsbericht		62	
Qualifizierungsbericht, Beispiel		91	
Qualifizierungsplan		61	
Qualifizierungsplan, Beispiel		89	
Requalifizierung		46, 52	
Risikoanalyse		48	
Sonderanlage		45	
SOPs		64	
Standardgerät		45	
Validierungsmasterplan		58	
Verantwortung		36, 48, 58	
Vorlagenblatt		67	
Ziel		33	

<b>R</b>		Standardsubstanz	
Reagenz	4, 10	Anforderungen	13
Anforderungen	13	Beschaffung	10
Auditfragen	31	biologisch	30
Beschaffung	10	Entsorgung	21
Entsorgung	21	Haltbarkeit	25
Haltbarkeit	25	Handhabung	27
Handhabung	27	Kennzeichnung	22
Herstellung	22	Lagerung	24
Kennzeichnung	22	Logistik	11
Lagerung	25	Sicherheitsaspekte	28
Sicherheitsaspekte	28	siehe Referenzstandard	4
Verwendung	21	SOP	23
Wareneingang	21	Verwendung	21
Referenzstandard		Wareneingang	21
Auditfragen	31	Systemeignungstest	77, 84
DIN ISO Normen	5	Parameter	85
ICH-Leitlinien	7	<b>T</b>	
Institutionen	8	Traceability Matrix	
Ph. Eur.	7	LDMS	100
Qualifizierung	14	<b>V</b>	
Richtlinien und Normen	5	Validierungsmasterplan	35
siehe Standardsubstanz	4	<b>W</b>	
USP	7	Waage	
WHO-Leitlinie	6	Qualifizierung	72
Reinheitsstandard	10		
Risikoanalyse			
Laborgerät	48		
Risikobewertung			
LDMS	103		
Risikomanagement			
Methoden	50		
Rückverfolgbarkeitsmatrix			
LDMS	100		
<b>S</b>			
Sekundärstandard	9, 18		
Einstellung	18		
Zertifikat	20		
Standard	9		
Definitionen	8		
Standardlösung			
Herstellung	22		

Analysenergebnisse sind mitentscheidend für die Marktfreigabe von Arzneimitteln. Ob die Ergebnisse „richtig“ sind, hängt von vielen Faktoren ab: Standards und Reagenzien müssen eine definierte Qualität aufweisen und Analysengeräte müssen einwandfrei funktionieren. Zudem müssen die erzeugten Daten fehlerfrei erfasst, ausgewertet und gespeichert werden. Um dies zu erreichen, sind klar definierte Abläufe und geeignete Maßnahmen zur Qualifizierung und Validierung erforderlich.

In diesem Fachbuch finden Sie regulatorische Anforderungen, fachliche Grundlagen und praktische Umsetzungsvorschläge zu folgenden Themen:

- GMP-konformer Umgang mit Standardsubstanzen und Reagenzien
- Qualifizierung von Laborgeräten
- Validierung von Labor-Datenmanagement-Systemen

Mehr GMP-Fachwissen zu diesem und anderen Themenbereichen:

[www.gmp-verlag.de](http://www.gmp-verlag.de)

