



Die „Gute Laborpraxis“ Was steckt dahinter?

 **BINDER**
Best conditions for your success

HUBERLAB. AG
Industriestrasse 123
4147 Aesch

T 061 717 99 77
F 061 711 93 42

www.huberlab.ch
info@huberlab.ch

HUBERLAB.
committed to science

Zusammenfassung

Heute sind die Auswirkungen des Contergan-Skandals immer noch zu sehen, weshalb auch der nächsten Generation die Thematik bekannt sein dürfte. Doch gerade die Betroffenen haben nun nicht nur mit den eigentlichen Auswirkungen zu kämpfen, sondern auch mit den Spätfolgeschäden, wie erhöhtem Gelenkverschleiß durch Fehlstellungen.

Die „Gute Laborpraxis“, kurz GLP, soll einen erneuten Skandal verhindern, weshalb sie weltweit eingeführt wurde. Als Qualitätssicherungssystem umfasst sie alle organisatorischen Strukturen und den Ablauf der Analysen und Tests für die Zulassung eines Arzneimittels. Besonders wichtig bei der GLP ist die Manipulationssicherheit der Rohdaten, da eine Manipulation die Zulassung begünstigen oder beschleunigen würde. Auf diese Weise könnte versucht werden, dass die Arbeitszeit und auch die Kosten für die „nicht-klinischen“ Studien nicht umsonst waren.

Die GLP regelt aus diesem Grund nicht nur die personellen, räumlichen und geräte-spezifischen Anforderungen, sondern auch die Verantwortlichkeiten während und nach der Prüfung. So gilt das Mehraugenprinzip. Deshalb sind auch für die Zulassungsunterlagen mehrere Unterschriften notwendig.

Erst bei der Zulassung wird eine wissenschaftliche Bewertung vorgenommen, weshalb es notwendig ist alle Unterlagen vollständig einzureichen. Bei unvollständigen Unterlagen wird eine Zulassung verzögert oder nicht durchgeführt, denn fehlende Unterlagen von Analysen oder Prüfungen gelten an diesem Punkt als nicht durchgeführt. Es ist also besonders wichtig, alle Unterlagen vollständig einzureichen, so dass eine Zulassung erfolgen kann.

Inhaltsverzeichnis

2 Zusammenfassung

4 Einführung in die „Gute Laborpraxis“

5 Organisation

Personelle Organisation

Räumlichkeiten und Geräte

Prüf- und Referenzgegenstände

9 Arbeitsanweisungen

10 Ablauf einer GLP-Prüfung

12 Zulassung

13 Impressum

Einführung in die „Gute Laborpraxis“

Das „Gute Laborpraxis“-Gesetz, abgekürzt GLP, wurde 1978 eingeführt, nachdem die FDA (U.S. Food and Drug Administration) bereits in den Jahren davor erhebliche Mängel bei den toxikologischen Untersuchungen festgestellt hatte. Hier wurde vor allem mit allen Mitteln versucht, dass ein Medikament für den Markt zugelassen wurde, so dass die lange Entwicklungszeit und die Kosten nicht umsonst waren. Das wohl bekannteste Beispiel für Fehler bei den toxikologischen Untersuchungen ist der Contergan-Skandal, dessen Ausmaß heute immernoch nicht ganz klar ist. Aufgrund dessen kann auch nicht abgeschätzt werden, wie sich bei den Geschädigten Fehlbelastungen auf weitere Gelenke und stützende Elemente auswirken wird.

Aus diesem Grund musste ein Qualitätssicherungssystem geschaffen werden, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen von nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen befasst. Unter nicht-klinische Prüfungen fallen alle Laboruntersuchungen, die nicht am Menschen durchgeführt werden. Außerdem unterliegen der GLP nur bestimmte Stoffe, die sogenannten „regulierten“ Stoffe. Diese sind zum Beispiel Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel und Chemikalien. Speziell in der Arzneimittelentwicklung müssen die ökotoxikologischen Untersuchungen, die toxikologischen und sicherheitspharmakologischen Prüfungen nach den GLP-Grundsätzen durchgeführt werden. Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass grundsätzlich die GLP anzuwenden ist, sobald Unterlagen für die Zulassung erstellt werden müssen.

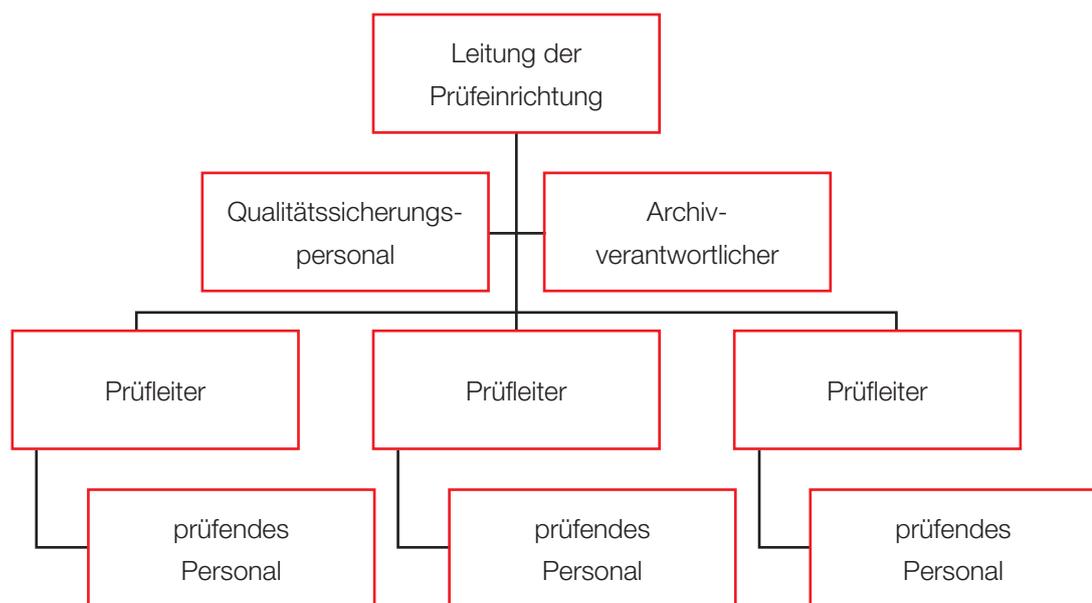
Die GLP wurde weltweit eingeführt um die Zuverlässigkeit der Daten und natürlich auch die internationale Anerkennung der Daten zu gewährleisten. Hierbei wird vor allem Wert auf die Nachvollziehbarkeit, die Rückverfolgung, die Zuordnung der Verantwortlichkeiten und die Aufbewahrung gelegt. Eine wissenschaftliche Bewertung wird erst bei der Zulassung vorgenommen. Die GLP regelt dementsprechend die personellen und räumlichen Voraussetzungen, sowie sonstige organisatorische Voraussetzungen, wie zum Beispiel die Infrastruktur der Prüfeinrichtung, aber auch das Thema der Planung sowie die Durchführung einer GLP-Prüfung wird über dieses Qualitätssicherungssystem geregelt.

Organisation

3.1 Personelle Organisation

Für die Organisation einer GLP ist ein gewisser personeller Aufwand notwendig um die Sicherstellung und Einhaltung zu gewährleisten. Diese Organisation des Personals ist unabhängig von der Firmen- oder Institutshierarchie.

Hier eine Aufstellung wie eine Prüfeinrichtung, die nach GLP prüfen möchte, besetzt sein muss.



Die Leitung der Prüfeinrichtung trägt die (Gesamt-) Verantwortung für die Organisation und das Funktionieren der Prüfeinrichtung, also auch für das Budget. Zusätzlich ist die Leitung für die Einhaltung der GLP-Grundsätze in der Prüfeinrichtung verantwortlich.

Der Prüfleiter übernimmt die Leitung der jeweiligen GLP-Prüfung und die Verantwortung für die Übereinstimmung der Prüfung mit den GLP-Grundsätzen. Hierzu zählen vor allem die Durchführung und Berichterstattung.

Auch das prüfende Personal trägt Verantwortung für die Qualität und die Zuverlässigkeit der Daten. Dabei ist besonders auf die ordnungsgemäße Erfassung der Rohdaten zu achten, die unverzüglich und genau zu erfolgen hat.

Organisation

3.1 Personelle Organisation

Bei den Archivverantwortlichen und dem Qualitätssicherungspersonal ist zu beachten, dass diese nicht selbst an den GLP-Prüfungen teilnehmen dürfen um eine gewisse Unabhängigkeit zu gewährleisten. Diese Aufgaben können auch externe Unternehmen übernehmen.

Dies stellt einen erheblichen personellen Aufwand dar, der gerade bei kleineren Instituten zu Problemen bei der Besetzung aller Positionen führt. Außerdem muss zusätzlich eine Vertretungsregelung getroffen werden, so dass zusätzlich Personal benötigt wird. Um kleinere Einrichtungen zu unterstützen ist es möglich, mehrere Verantwortlichkeiten auf eine Person zu übertragen. So dass sich schließlich ein Personalaufwand von gerade einmal 2 Personen ergibt, wenn man die Archivverantwortlichkeit und die Qualitätssicherung an eine externe Firma abtritt. Bei diesen beiden Personen handelt es sich um die Leitung der Prüfeinrichtung und den Prüfleiter.

Doch wo ist eine „Personalunion“ möglich?

	Leitung Prüfeinrichtung	Prüfleiter / Prüfpersonal	Archiv- verantwortlicher	Qualitäts- sicherung
Leitung Prüfeinrichtung		Nicht möglich	In Ausnahmefällen	Nicht möglich
Prüfleiter / Prüfpersonal	Nicht möglich		Nicht möglich	Nicht möglich
Archiv- verantwortlicher	In Ausnahmefällen	Nicht möglich		Ja, eingeschränkt
Qualitäts- sicherung	Nicht möglich	Nicht möglich	Ja, eingeschränkt	

Zusätzlich müssen bestimmte personenbezogene Details gespeichert werden, wie zum Beispiel der berufliche Werdegang, Tätigkeitsbeschreibung und regelmäßige Schulungen mit Zertifikat. Diese Unterlagen sind regelmäßig zu aktualisieren und auf aktuellem Stand zu halten.

Organisation

3.2 Räumlichkeiten und Geräte

Es werden aber nicht nur personelle Anforderungen gestellt, sondern auch bestimmte Anforderungen an die Räume und Geräte. So müssen GLP-Bereiche gekennzeichnet werden und getrennt von den anderen Bereichen sein. Diese Trennung beginnt bereits bei der Lagerung von Versorgungsgütern der Labortiere über die Haltung der Labortiere bis hin zu den eigentlichen Laborräumen.

Auch an die verwendeten Geräte werden bestimmte Anforderungen gestellt, speziell an computergestützte Systeme. So muss zu jedem Zeitpunkt sichergestellt sein, dass diese ordnungsgemäß funktionieren, was durch eine regelmäßige Überprüfung, Reinigung, Wartung und Kalibrierung sichergestellt werden kann.

Für die bei der GLP verwendeten Geräte müssen zusätzlich Logbücher geführt werden, um die Nutzung und Funktionsprüfungen nachvollziehen zu können. Zusätzlich muss eine entsprechende Bedienungsanleitung, sowie Wartungs- und Reparaturunterlagen zur Verfügung gestellt werden.

Bei den computergestützten Systemen gibt es zusätzlich die Anforderung, dass diese nach GLP-Grundsätzen entwickelt, validiert, betrieben und gewartet werden müssen. Außerdem muss eine Zugangsregelung vorhanden sein, sei es durch physischen oder logischen Zugangsschutz (Passwortgeschützt). Speziell bei der Validierung muss ein weiterer Internationaler Standard, der GAMP 5-Leitfaden eingehalten werden.

Gerade in dem Bereich der computergestützten Systeme können sich die Prüfeinrichtungen größeren Aufwand sparen, wenn sie ein bereits GLP-konformes Gerät kaufen. So bietet die Firma BINDER GmbH für ihre Simulationsschränke eine spezielle Software an, die die GLP Voraussetzungen bereits erfüllt und somit auch den ganzen Simulationsschrank konform macht. Der Prüfeinrichtung ist somit die Arbeit abgenommen und der Simulationsschrank kann ohne weiteres für eine GLP-Prüfung eingesetzt werden.

Des Weiteren werden auch spezielle Anforderungen an die Archive gestellt, wie zum Beispiel eine strikte Zugangsregelung, so dass nur der Archivverantwortliche und sein Vertreter Zugangsrechte haben. Allerdings darf jederzeit eine andere Person in Begleitung das Archiv betreten. Durch diese strikte Regel soll eine Manipulation der Unterlagen verhindert werden. Die Archivierungsdauer ist derzeit mindestens 15 Jahre, so dass die Größe des Archivs entsprechend der Anzahl an GLP-Prüfungen gewählt werden muss.

Organisation

3.3 Prüf- und Referenzgegenstände

Bei der Arbeit in den Laboren ist es entscheidend, dass alle Reagenzien ordnungsgemäß gekennzeichnet sind und einen Hinweis zu Haltbarkeit und Öffnungsdatum enthalten. Zusätzlich sind die üblichen Sicherheitshinweise und Gefahrensymbole anzubringen.

Wird eine Haltbarkeit überschritten, so ist der Prüfgegenstand zu entsorgen. Alternativ kann eine fachkundige Person das Verfallsdatum verlängern, wenn dies entsprechend auf dem Gegenstand mit einer Bemerkung dokumentiert wird. Eine solche Verlängerung kann auf Basis einer Analyse erfolgen, die ebenfalls genauestens dokumentiert sein muss.

Arbeitsanweisungen

Bei der GLP wird nach Standardarbeitsanweisungen gearbeitet, die an jedem Arbeitsplatz zur Verfügung stehen müssen. In diesen Anweisungen werden allgemeine Tätigkeiten, die GLP-relevant sind, beschrieben. Jede Prüfeinrichtung erstellt seine eigenen Arbeitsanweisungen, die regelmäßig überprüft und aktualisiert werden müssen.

An eine solche Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure) werden nach GLP bestimmte Anforderungen gestellt. Aus diesem Grund muss eine Arbeitsanweisung in schriftlicher Form an jedem Arbeitsplatz nur in der aktuellen Version zur Verfügung stehen. Inhaltlich muss eine solche Anweisung die GLP-relevanten Tätigkeiten beschreiben und festlegen.

Die Arbeitsanweisungen müssen spezifisch für jede Prüfeinrichtung verfasst und vertraulich behandelt werden. Es gibt zwar Vorlagen die verwendet werden dürfen, aber diese müssen entsprechend angepasst und durch die Leitung der Prüfeinrichtung genehmigt werden. Somit ist eine Standardarbeitsanweisung bindend für das prüfende Personal.

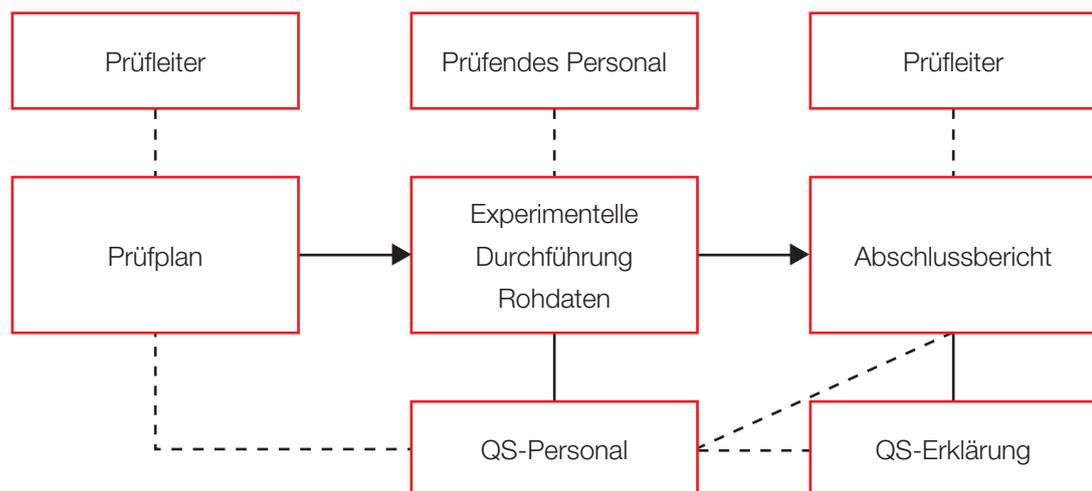
Diese Anweisungen müssen mindestens 8 Bereiche abdecken um keine Verzögerungen in der Zulassung zu verursachen.

- ▶ Prüf- und Referenzgegenstände
- ▶ Geräte, Materialien und Reagenzien
- ▶ Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung
- ▶ (Biologische) Prüfsysteme
- ▶ Qualitätssicherungsverfahren
- ▶ Vorgehensweise bei Prüf-/ Analysemethoden
- ▶ Computergestützte Systeme
- ▶ Ggf. „Schnittstellen“ mit internen und externen Institutionen

Nach der Erstellung einer Standardprüfanweisung muss diese vom Ersteller und Prüfer unterschrieben werden. Anschließend muss diese von der Qualitätssicherung freigegeben, sowie abschließend vom Leiter der Prüfeinrichtung abgenommen werden. Erst wenn diese vier Unterschriften auf dem Dokument sind, darf es verteilt werden.

Ablauf einer GLP-Prüfung

Als Vorbereitung für eine GLP-Prüfung muss zuerst ein Prüfleiter ernannt werden, der anschließend einen Prüfplan erstellt. Der Prüfplan muss vor Beginn der prüfungsspezifischen experimentellen Arbeit vorliegen und vom Leiter der Prüfeinrichtung, der Qualitätssicherung und dem Auftraggeber genehmigt sein. Erst dann darf die Prüfung beginnen.



Der Prüfplan umfasst die chronologische Beschreibung des Prüfablaufes, aber auch die Prüfmethoden und die Häufigkeit der Durchführung. Diese Angaben sind nach der Genehmigung des Prüfplanes bindend und dürfen nur in dringenden Fällen geändert werden. Eine Änderung muss über ein Ergänzung zum Prüfplan entsprechend dokumentiert werden. Unterschieden wird hier einmal in

- ▶ Prüfplanänderungen, die notwendig sind bei Ergänzungen, Abänderungen, Aktualisierung oder Korrekturen von Angaben,
- und
- ▶ Prüfplanabweichungen, die bei unvorhersehbaren Ereignissen, Störfällen oder menschlichem Versagen erforderlich sind.

Ablauf einer GLP-Prüfung

Die GLP-Prüfung wird anhand des Prüfplanes durchgeführt und entsprechend dokumentiert. Bei der Dokumentation ist darauf zu achten, dass diese vollständig, unmittelbar und genau ist und jederzeit der Prüfung zugeordnet werden kann. Zudem müssen alle Daten vom Prüfer mit Kürzel und Datum abgezeichnet und dürfen anschließend nicht mehr verändert werden. Auf diese Art und Weise soll die Nachvollziehbarkeit der Daten während der gesamten Prüfung und auch anschließend gewährleistet sein. Zusätzlich kann es zu Inspektionen der Qualitätssicherung kommen, die die Einhaltung der GLP-Grundsätze überprüft.

Wurde eine GLP-Prüfung nun beendet wird sie mit dem Abschlussbericht abgeschlossen. Selbst bei abgebrochenen Prüfungen muss es zumindest einen Kurzbericht geben. Dieser Bericht muss vom Prüfleiter erstellt werden und anschließend auch über die Qualitätssicherung freigegeben werden, die diesen mit einer Erklärung und den Inspektionsergebnissen ergänzt.

Zulassung

Die Zulassung kann erfolgen sobald alle Unterlagen vollständig vorhanden, dokumentiert und archiviert sind. Erst jetzt erfolgt eine wissenschaftliche Bewertung der Tests. Bei der Zulassung gilt, dass alles was nicht dokumentiert ist auch nicht durchgeführt wurde. Bei fehlenden Unterlagen kann es somit dazu kommen, dass ein Produkt nicht zugelassen wird und somit die mehrjährige Arbeit, Zeit und Kosten verloren sind.

Dieses System der Qualitätssicherung soll dazu dienen, dass es keine übereilten Zulassungen gibt, bei denen nicht alle Eventualitäten abgedeckt sind. Durch die GLP wird weltweit ein Standard gesetzt, der eine Manipulation unmöglich macht und somit das Zulassungsverfahren vereinheitlicht egal wo die Arznei entwickelt wurde.

Impressum

| Autor

Ina Kanngiesser ist als Product Manager Environmental Simulation bei der BINDER GmbH tätig und dort verantwortlich für die Umweltsimulationsschränke, die in der Pharmaentwicklung und in der Industrie eingesetzt werden.

| Firmenprofil

BINDER ist weltweit der größte Spezialist für Simulationsschränke für die Wissenschaft und Industrie. Das Produktprogramm umfasst Routineanwendungen, hochspezifische Arbeiten in Forschung und Entwicklung, Produktion und Qualitätssicherung. Mit 350 Mitarbeitern weltweit plant die BINDER GmbH 2012 einen Umsatz von 58 Millionen Euro.

| Kontakt

HUBERLAB. AG
Industriestrasse 123
4147 Aesch
T 061 717 99 77
www.huberlab.ch
info@huberlab.ch

| Quellen

Kursunterlagen der Einführung in die „Gute Laborpraxis“ QL334-18 des Fortbildungszentrums für Technik und Umwelt in Karlsruhe, Teil des KIT.