



Studienbrief

Methodenentwicklung, Good Manufacturing Practice (GMP) und
Qualitätssicherung (QS)

Modul 2.1

Im Studiengang Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften
(Master of Science)

Modulnummer	2.1
Modultitel	Methodenentwicklung, Good Manufacturing Practice (GMP) und Qualitätssicherung (QS)
Leistungspunkte	6 ECTS
Sprache	Deutsch, Englisch
Modulverantwortlicher	Prof. Dr. Chrystelle Mavoungou
Dozenten	N.N. Prof. Dr. Chrystelle Mavoungou Prof. Dr. Heike Frühwirth
Studiengang	Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften (M.Sc.)
Voraussetzungen (inhaltlich)	Keine
Voraussetzungen (formal)	Keine
Lernziele	<p>Das Modul Methodenentwicklung, Good Manufacturing Practice (GMP) und Qualitätssicherung (QS) vermittelt den Studierenden Fachkompetenzen im Bereich „Gute Laborpraxis (GLP)", "Guten Herstellungspraxis (GMP)", Anlageplanung/ Anlagentechnik sowie Qualitätssicherung (QS)</p> <p>GMP I Die Studierenden sind nach dem Besuch dieser Veranstaltung mit den Inhalten der Qualitätssicherung, der "Guten Laborpraxis (GLP)" und der "Guten Herstellungspraxis (GMP)" vertraut und können Schlüsselbegriffe erklären. Sie können diese Grundlagen zur Erstellung von pharmazeutischen Arbeitsanweisungen anwenden. Ferner können sie die grundlegenden Begriffe wie Qualifizierung, Validierung, Risikobewertung etc. aus der Qualitätssicherung fließend anwenden.</p> <p>GMP II Die Studierende lernen namentlich die wissenschaftlichen Grundlagen der pharmazeutischen und biotechnologischen Herstellung im Unterricht kennen. Sie erwerben Kompetenzen in der Herstellung von Biopharmazeutika sowie Arzneimitteln- und Medizinproduktkombinationen unter Berücksichtigung der Grundsätze und Prinzipien des „Quality by Design (QbD)". Sie lernen die Prinzipien der „Prozess Analytical Technologie (PAT)" in Form einer integrierten Werkzeugkiste kennen und verstehen die spektroskopischen Tools oder auch Sensoren aller Art für die routinemäßige Analytik auf allen Ebenen der Produktion. Die Studierenden verstehen die Bedeutung von PAT als Mittel für die zweckmäßige Behandlung von Rohmaterialien, Intermediate und Fertigarzneimitteln und können dieses Wissen anwenden um die Leitlinien und Gesetze für die Abgabe, den Vertrieb, die Dokumentation und die Entsorgung von Arzneimitteln, von pharmazeutischen und biotechnologischen Hilfsstoffen sowie die entsprechenden Vorschriften zu verstehen.</p> <p>Anlageplanung/ Anlagentechnik Nach Besuch dieser Vorlesung können die Studierenden die ganzheitliche technische Planung einer Produktionsanlage erläutern. Zudem können die Studierenden die Grundlagen der Verfahrenstechnik wiedergeben und die einzelnen Phasen von</p>

	<p>Engineeringprojekten bis zur Inbetriebnahme unter Berücksichtigung rechtlicher Voraussetzungen definieren. Die einzelnen Phasen: Grundlagenermittlung, Pre-Engineering, Basic Engineering, Genehmigungsplanung, Kostenkalkulation und Detail Engineering können anhand praktischer Beispiele von den Studierenden erläutert werden. Es wird ein Ausblick auf die Projektabwicklung gegeben.</p> <p>Qualitätssicherung / Dokumentation</p> <p>Die Studierenden wenden die Leitlinien der Qualitätssicherung (QS) im regulatorischen Umfeld an, in dem Sie sich die Grundprinzipien der QS in pharmazeutischen Betrieben im Unterricht aneignen. Sie sind mit biophysikalischen, biochemischen und biotechnologischen sowie bioanalytische Methoden vertraut und können darauf aufbauend QS-Strategien beurteilen und entwickeln. Sie lernen die Tools der modernen Qualitätssicherung kennen und bewerten diese unter Berücksichtigung der ICH-Leitlinien und GMP-Leitfäden der Methoden und Prozessvalidierung im Rahmen des „Quality by Design (QbD)“. Sie entwickeln und nutzen PAT-Werkzeuge für das Design, zur Analyse und zur Kontrolle pharmazeutischer Herstellungsprozesse durch das Evaluieren und Messen „kritischer Materialattribute (CMA)“ und kritischer Prozessparameter (CPP), die kritische Qualitätsattribute beeinflussen. Die Studierenden können Prozess- und Produktvariabilität analysieren und bewerten in dem sie sich die Methoden der multivariaten Datenanalyse im Unterricht, in den Übungen und Seminaren aneignen.</p>
Inhalte	<p>GMP I</p> <ul style="list-style-type: none"> - Was bedeutet Qualität? - Folgen schwerer Qualitätsmängel in der pharmazeutischen Herstellung - Phasen der Arzneimittelentwicklung - Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung - Stufen der Qualifizierung mit Beispielen - Ablauf einer Validierung am Beispiel von Analysenmethoden im Pharmabereich - Arzneibücher (AMG; Pharm. Eur.), Arbeitsanweisungen und Herstellungsanweisungen - GxP, Abgrenzung GMP/GLP - Überwachungsbehörden - EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis - Reinraumzonen - pharmazeutischer Herstellungsprozess: Produktion, Qualitätskontrolle und Freigabe - Zellbänke ("Master- und Working Cell Bank") und ihre Bedeutung bei der Herstellung biopharmazeutischer Produkte <p>GMP II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trends in der pharmazeutischen Entwicklung: Industrie 4.0, Automation, Digitalisierung / Data Integrity - Arzneimittelentwicklungsstadien - Wissensmanagement und effiziente Entwicklung, von der Planung zur Marktproduktion, GMP-Geltungsbereich, Wechselwirkungen zwischen pharmazeutischen Entwicklung und GMP-

	<p>Anforderungen, neue Werkzeuge der GMP- Prozessentwicklung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualitätsrisikomanagement: Checklisten, FMEA, RPZ & Pareto-Diagramme, FMECA, C&E Matrix - Was ist QbD? - Was ist PAT? - Produktdefinition und -design, Prozessdesign und analytisches Design: „ATP, TPP & QTPP, „Design Space“, PAT-Strategien, Qualitätsorientiertes Management der Variabilität - Bedeutung und Rolle eines PAT-basierten Systems in der Pharma - PAT als technisches und regulatorisches Werkzeug <p>Qualitätssicherung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualitätssicherung in Produktentwicklung und Risikomanagement - Qualitätssicherungssysteme - Statistische Prozesskontrolle im CMC-Bereich - Multivariate Datenanalyse und Prozessmonitoring - Entwicklung und Validierung analytischer Methoden für die Qualitätskontrolle - Umfang der Validierung in der Entwicklung, Spurenanalytik und Re-Validierung - Umfang der Validierung in der Analytischen Kontrolle; Validierungsansätze - Umfang der Validierung in der klinischen Entwicklung; Ablauf einer Vollvalidierung - Validierbarkeit/ Echtzeitvalidierung und Echtzeitkontrollverfahren - Implementierung neuer Verfahren und Methodentransfer - Gruppenarbeit Methodenvalidierung und Anlagenqualifizierung - Übungen und Seminare zur Methodenentwicklung und Prozessvalidierung - Änderungskontrolle / Umgang mit Abweichungen - Tracking / Tracing - Moderne CAPA-Strategien / Beispielssysteme - Freigabesysteme und Strategien für automatisierte Prozesse <p>Anlageplanung/ Anlagentechnik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einführung: Grundzüge der Projektorganisation und - abwicklung, Grundlagen der Verfahrenstechnischen Auslegung, Planung von Engineeringarbeiten, Besonderheiten von Pharmaanlagen - Projektvorbereitung und Grundlagenermittlung: Durchführbarkeitsstudien, Relevante Rechtvorschriften, Lastenheft, Vertragsmodelle für Engineeringleistungen - Pre-Engineering: Verfahrensauswahl, Projektorganisation - Basic Engineering: Verfahrensplanung- Basic Design, Fließschemata, Massen- und Energiebilanzen,
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Sicherheitstechnik- Risikobeurteilung - Genehmigungsplanung: UVP, Genehmigungsverfahren nach BImSchG - Kostenkalkulation: Investitionsermittlung, Betriebskostenermittlung - Detail-Engineering: Spezifikation und Konstruktion von Apparaten und Behältern - Abwicklung: Bau, Montage und Inbetriebnahme - Gruppenarbeit Anlagenplanung <p>Dokumentation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anlageoptimierung / Aufbau und Entwicklung eines Technikum für „Mid- und full scale Manufacturing“ - Skalierbarkeit (vom downscaling zum upscaling - für pivotalen und Produktionsanlagen); - Änderungskontrolle und regulatorische Compliance - Automatisierung und GMP-Dokumentation - Trends bei der Qualifizierung von vollautomatisierten Systemen <p>QS-Teilübung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übungen zur SPC, Hypothesenformulierung und –tests - Qualitätskontrollkarten mit Wiederfindungsrate und Trendanalyse - Einführung in die multivariable Datenanalyse
Literatur (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> - Fachzeitschrift: pharmind; Editio Cantor Verlag ISSN 0031-711X - Gad, S. C. (Ed.). (2008). Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes (Vol. 5). John Wiley & Sons - Ermer, J., & Miller, J. H. M. (Eds.). (2006). Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice. John Wiley & Sons - Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Amtliche deutsche Ausgabe (2011), ISBN 978-3-7692-5416-7 - Kromidas, S. (2011). Validierung in der Analytik. 2. Auflage, John Wiley & Sons - Box, G. E., Hunter, J. S., & Hunter, W. G. (2005). Statistics for experimenters: design, innovation, and discovery (Vol. 2). New York: Wiley-Interscience - Viswanathan, C. T., Bansal, S., Booth, B., DeStefano, A. J., Rose, M. J., Sailstad, J., ... & Weiner, R. (2007). Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. <i>Pharmaceutical research</i>, 24 (10), 1962-1973 - Schweitzer, M., Pohl, M., Hanna-Brown, M., Nethercote, P., Borman, P., Hansen, G., ... & Larew, J. (2010). Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements. <i>Pharmaceutical Technology</i>, 34 (2), 52-59

Lehrveranstaltungen und Lehrformen	Präsenzveranstaltungen: - Praktikum - mündliche Prüfung - Modulprüfung E-Learning - Online-Sprechstunde - Online- Übungen - Skripte und selbstständige Nachbereitung Summe: 180 h
Prüfungsform	45 Min Klausur GMP I Mündliche Prüfung, Protokoll (nicht benotet, muss aber bestanden werden) GMP II Hausarbeit (nicht benotet, muss aber bestanden werden) Anlagenplanung Alle Teilprüfungen müssen bestanden werden. Die Wichtung für die Gesamtnote erfolgt zu jeweils 33%.

Arzneimittelsicherheit ist ein zentrales Thema in der Arzneimittelherstellung. Um diese Sicherheit zu gewährleisten, wird in dem gesamten Prozess von der Forschung und Entwicklung bis zur Herstellung die **Qualität** des Produkts überwacht, denn Arzneimittel müssen so hergestellt werden, dass sie für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind [...] und die Patienten keiner Gefahr durch Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit ausgesetzt sind.^{1,2}



Qualität ist die Gesamtheit von Merkmalen einer Einheit bezüglich ihrer Eignung zur Erfüllung festgelegter und vorausgesetzter Erfordernisse (DIN 55 350).

Qualität ist die dokumentierte Erfüllung von Anforderungen. Diese kommen von Kunden oder interessierten Dritten, wie z.B. Gesetzgebern, Behörden, Organisationen, Aktionäre usw.

Durch Qualitätsmängel können folgenschwere Schäden für Patienten entstehen. Die Verabreichung eines mit HIV verunreinigten Blutgerinnungsfaktors in den 1980er Jahren verursachte die Infektion von mehreren tausend Menschen.³ Als Konsequenz wurden Bluttests für Spender eingeführt. Bekanntestes Beispiel für Qualitätsmängel ist der **Contergan-Skandal** (Wirkstoff: Thalidomid, Hrst. Grünenthal) in den 1960er Jahren.⁴ Nach der Markteinführung kam es zu einem gehäuften Auftreten von schweren Fehlbildungen bei Neugeborenen (5.000–10.000 geschädigte Kinder), denn Contergan war ein rezeptfreies Schlaf- und Beruhigungsmittel für Schwangere.⁵ Die Firma Grünenthal reagierte zunächst nicht auf etwaige Warnungen und vermarktete das Produkt weiterhin. Erschwerend hinzu kam das Verhalten der Behörden, die diese schweren unerwarteten Nebenwirkungen nicht mit der Contergan-Einnahme in Verbindung brachten. Als Folge des Contergan-Skandals wurden klinische Prüfungen eingeführt. Diese zwei Beispiele verdeutlichen, dass aus den beschriebenen schweren Qualitätsmängeln Anforderungen implementiert wurden, um die Arzneimittelsicherheit zu verbessern.

Qualitätsmängel können auch durch Abweichungen in der Herstellung entstehen. Die **Qualität der Ausgangsstoffe** ist entscheidend für die Produktqualität, so beeinflussen Verunreinigungen zum Beispiel auch die Wirkung des Arzneimittels. Eine Diethylenglykol-Verunreinigung in Paracetamol-Saft verursachte viele Fälle von Nierenversagen bei Kindern.⁶ **Veränderungen am Herstellungsprozess** (und der Produkt-Aufreinigung) können zusätzliche Mängel hervorrufen. Dies geschah unter anderem in der Tryptophan-Affäre.⁷ Der japanische Chemiekonzern Showa Denko war in den 1980er Jahren bestrebt, die bekannten Verunreinigungen im L-Tryptophan zu entfernen. Durch eine genetische Manipulation des produzierenden Bakteriums wurde eine zusätzliche Verunreinigung (ein hochtoxisches Antibiotikum) verursacht. Mehrere Tausend Menschen erkrankten weltweit am Eosinophilie-Myalgie-

¹ Vgl. Auterhoff, G./ Throm, S. (2016): EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe: mit Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV). 10. Auflage. Aulendorf, Editio Cantor Verlag

² Vgl. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (18.07.2016)): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln: AMG. Online: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf, zuletzt geprüft am 11.08.2017

³ Vgl. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/europe/1482021.stm>

⁴ Vgl. <http://www.stern.de/gesundheit/medizin/contergan--wie-der-skandal-in-brasilien-weitergeht-7128618.html>

⁵ Vgl. Luippold, G. (2006): Thalidomid: Renaissance des Contergan-Wirkstoffs. in: *Pharmazeutische Zeitung online* (3). Online: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=586>

⁶ Vgl. Hanif, M./ Mobarak, M./ Ronan, A. et al. (1995): Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. in: *Bmj*, 311 (6997), S.88f.

⁷ Vgl. <http://www.zeit.de/1991/43/krank-auf-rezept>

Syndrom (EMS), das zu Todesfällen führte. Diese zwei Beispiele verdeutlichen, dass neben der Testung des Endproduktes auch die Prüfung der Ausgangsstoffe wichtig ist.

Um die Qualität in Pharmaunternehmen zu überwachen, wurden Qualitätssicherungs- (**QS; Quality Assurance, QA**) Systeme eingeführt. Die Inhalte der einzelnen Systeme und deren Umsetzung sind allerdings nicht einheitlich und so können beispielsweise auch die Bezeichnungen von Dokumenten zwischen verschiedenen Firmen variieren. QS ist ein Bestandteil des Qualitätsmanagements (**QM, Quality Management**) (Abb. 1), welches wiederum Teil des Total Quality Managements (**TQM**) ist. QM basiert auf der i) Qualitätsplanung, ii) Qualitätskontrolle, iii) Qualitätssicherung, und iv) Qualitätsverbesserung.



Qualitätsmanagement (QM) ist ein Konzept, das alle Bereiche und Maßnahmen, die die Qualität eines Produkts beeinflussen, abdeckt. **Qualität ist** in diesem Sinne **ein Prozess** über das gesamte Unternehmen.



Total Quality Management (TQM) umfasst das QM und zusätzliche Aspekte wie Sicherheit, Umweltschutz und Wirtschaftlichkeit.

Die QS in Pharmabetrieben erfolgt über Richtlinien und Anweisungen, beschrieben in den „Good-x-Practices“ (**GxP**) (s. Abb. 2). In der Forschung und Entwicklung spricht man von *Good Science Practice (GSP, Gute Wissenschaftspraxis)* bzw. von *Good Laboratory Practice (GLP, Gute Laborpraxis)*. Beiden gemein ist eine **Gute Dokumentationspraxis** (s. Kapitel 2), d.h. Dokumentationen (z.B. Laborbücher) sind zuverlässig, kontinuierlich, aussagekräftig und ausführlich anzufertigen.⁸ Die Durchführung von klinischen Studien unterliegt der *Good Clinical Practice (GCP, Gute Klinische Praxis)* und die Herstellung des eigentlichen Produkts, sowohl für den Markt als auch die klinischen Studien, folgen den *Good Manufacturing Practice-Regeln (GMP, Gute Herstellungspraxis)*. Alle diese Regeln sind in das QM System eines Unternehmens eingebettet (Abb. 1, Abb. 2).



GMP (Gute Herstellungspraxis) gewährleistet, dass während aller Laufzeitphasen der Herstellung eines Produkts die Qualitätsstandards gleichbleibend sind und geprüft werden. GMP ist Teil des QM.

Die QS-Systeme, z.B. GLP, wurden als Konsequenz auf identifizierte Qualitätsmängel etabliert. So waren die Kennedy Hearings 1975 ausschlaggebend, in denen gravierende Mängel bei der Beweisführung in den präklinischen Studien mehrerer großer Pharma-Unternehmen festgestellt wurden.⁹

Andere Industrieländer übernahmen relativ schnell den Gedanken der QS um

- I. den gesetzlichen Import-Bestimmungen der USA zu entsprechen
- II. Vertrauen in die Qualität der vorgelegten Prüfergebnisse aufzubauen.

⁸ Vgl. Auterhoff, G./ Throm, S. (2016)

⁹ Vgl. Mantus, D./ Pisano, D. (2014): FDA Regulatory Affairs. Third Edition. Boca Raton, FL, USA, CRC Press



GLP (Gute Laborpraxis) befasst sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen (gesundheits- und umweltrelevant) von Prüfungen, z.B. in der Präklinik aber auch in Prüflaboren, die in die Analytik von Herstellern eingebunden sind. GLP standardisiert die Planung und Durchführung der experimentellen Phase, indem es die Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung definiert. GLP ist eine Zertifizierung. Doppelprüfungen an Tieren sollen im Sinne des Tierschutzes vermieden werden und zusätzlich sollen Prüfkosten und Zeit gespart werden. GLP wird z.B. angewandt bei der Untersuchung der Toxizität, Kanzerogenität und Mutagenität von Wirkstoffen.



GCP (Gute klinische Praxis) steuert die Durchführung der klinischen Erprobung von Arzneimitteln (Vergleich: GLP). Innerhalb von drei klinischen Phasen werden eventuelle Nebenwirkungen und die Wirkung von Arzneimitteln untersucht. In Phase I wird an gesunden Patienten die Unbedenklichkeit bewiesen. Phase II dient dem Beweis der Wirksamkeit und der Dosisfindung in einer erkrankten homogenen Patientengruppe. Phase III testet an einer erkrankten heterogenen Patientengruppe, ob die Therapie besser ist als eine vergleichbare Standardtherapie (bzw. Placebos).

1978 wurde von den OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*)-Mitgliedstaaten eine GLP-Expertengruppe gegründet, um den Risiken durch die Prüfung und Bewertung von Chemikalien vorzubeugen.¹⁰ Diese Expertengruppe entwickelte die Grundsätze des GLP und formulierte die Richtlinie 79/831/EWG, welche „zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe“ dient. Die Richtlinien 79/831/EWG wurde anschließend mithilfe des Chemikaliengesetzes (ChemG) 1980 in nationales Recht in der BRD überführt. Darüber hinaus wurde die Anwendung der GLP-Grundsätze den OECD-Mitgliedstaaten ab 1981 empfohlen. Auf diese Weise sollen Prüfdaten, die entsprechend der Guten Laborpraxis gewonnen wurden, von anderen Mitgliedstaaten akzeptiert werden. 1998 erfolgte die Überprüfung und Überarbeitung der GLP Grundsätze, um den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund wurden die „*Series on Principles of GLP*“ entwickelt. Die rechtliche Grundlage für die Gute Herstellungspraxis (GMP) bilden die **Richtlinie 2003/94/EG** (Humanarzneimittel) und die **Richtlinie 91/412/EWG** (Tierarzneimittel). Diese Grundsätze wurden im **EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis** veröffentlicht (s. Kapitel 2, Kapitel 5, Kapitel 6). Dieser EU-Leitfaden wird von Inspektoren der Überwachungsbehörden verwendet, wenn es um die Prüfung von pharmazeutischen Herstellern zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis (s. Kapitel 8) geht.

Der Leitfaden gliedert sich in drei Teile:

¹⁰ Vgl. Umweltdirektorat, Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (1997): OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis. OECD. Paris. Online: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=d](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=d), zuletzt geprüft am 17.08.2017

- I) Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln
- II) Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden
- III) Dokumente mit regulatorischen Vorgaben



Die Qualitätskontrolle ist Bestandteil des GMP und befasst sich mit Probenahmen, Spezifikationen, Testungen und Organisations-, Dokumentations- und Freigabeverfahren.

Ansprechpartner

Lena Harsch

Studiengangsmanagement

Karlstrasse 11
88400 Biberach an der Riss

Telefon: +49 (0) 7351 582-381
Telefax: +49 (0) 7351 582-119

bm-wiss@hochschule-bc.de
www.hochschule-bc.de

Geschäftsführende und wissenschaftliche Leitung: Dr. Jennifer Blank



Postanschrift

Hochschule Biberach
Institut für Bildungstransfer
Karlstrasse 11
88400 Biberach an der Riss