



# De 'goede laboratoriumpraktijk'

Wat steekt daarachter?

# Samenvatting

Vandaag de dag zijn de gevolgen van het Contergan-schandaal nog steeds zichtbaar, waardoor deze thematiek bekend is ook bij de volgende generatie nog bekend is. De getroffen personen hebben echter niet alleen met de eigenlijke gevolgen te kampen, maar ook met de gevolgschade zoals hogere gewrichtsslijtage door verkeerde standen.

De 'Goede laboratoriumpraktijk', afgekort GLP, moet nieuwe schandalen voorkomen en is daarom ook wereldwijd ingevoerd. Als kwaliteitsborgingssysteem betreft GLP alle organisatorische structuren en het verloop van analyses en tests voor de toelating van een geneesmiddel. Bij GLP is de manipulatieveiligheid van onbewerkte gegevens van groot belang omdat een manipulatie toelating zou bevoordelen of versnellen. Op deze wijze zou kunnen worden geprobeerd dat de werktijd en de kosten voor 'niet-klinische' studies niet voor niets waren.

De GLP regelt daarom niet alleen de personele, ruimtelijke en apparaatspecifieke vereisten, maar ook de verantwoordelijkheden tijdens en na de tests. Zo geldt het meerogenprincipe. Daarom zijn ook voor de toelatingsdocumenten meerdere handtekeningen vereist.

Pas bij de toelating wordt een wetenschappelijke beoordeling uitgevoerd. Daarom is het nodig om alle documenten volledig in te dienen. Als de documenten niet volledig zijn, wordt een toelating vertraagd of niet uitgevoerd, omdat analyses of tests waarvan de documenten ontbreken worden gezien als niet uitgevoerd. Het is dus bijzonder belangrijk om alle documenten volledig in te dienen zodat een toelating kan plaatsvinden.

# Inhoudsopgave

2 Samenvatting

4 Inleiding in de 'goede laboratoriumpraktijk'

5 Organisatie

Personeelsorganisatie

Ruimtes en apparaten

Test- en referentievoorwerpen

9 Werkinstructies

10 Verloop van een GLP-test

12 Toelating

13 Colofon

# Inleiding in de 'goede laboratoriumpraktijk'

De wet 'Goede laboratoriumpraktijk', afgekort GLP, werd in 1978 ingevoerd nadat de FDA (U.S. Food and Drug Administration) reeds in de jaren ervoor aanzienlijke gebreken bij toxicologische onderzoek heeft vastgesteld. Hier werd voor al met alle middelen geprobeerd dat een geneesmiddel voor de markt werd toegelaten zodat de lange ontwikkelingstijd en de kosten niet voor niets zijn geweest. Het bekendste voorbeeld voor fouten bij toxicologische onderzoeken is het zogenaamde Contergan-schandaal, waarde van de effecten vandaag de dag nog niet helemaal duidelijk zijn. Op grond hiervan kan ook niet worden ingeschat hoe bij de slachtoffers verkeerde belastingen op verdere gewrichten en steunelementen zullen gaan uitpakken.

Daarom moest een kwaliteitsborgingssysteem worden geschapen voor de organisatorische processen en de randvoorwaarden bij niet-klinische veiligheidscontroles. Onder niet-klinische controles vallen alle laboratoriumonderzoeken die niet aan mensen worden uitgevoerd. Bovendien vallen onder de GLP slechts bepaalde stoffen, de zogenaamde 'gereguleerde' stoffen. Dit zijn bijvoorbeeld geneesmiddelen, pesticiden en chemische stoffen. Vooral bij de ontwikkeling van geneesmiddelen moeten de ecotoxicologische onderzoeken, de toxicologische en de veiligheidsfarmacologische tests volgens GLP-principes worden uitgevoerd. Bij wijze van samenvatting kan men stellen dat de GLP altijd moet worden toegepast in situaties waarin documenten voor de toelating moeten worden opgesteld.

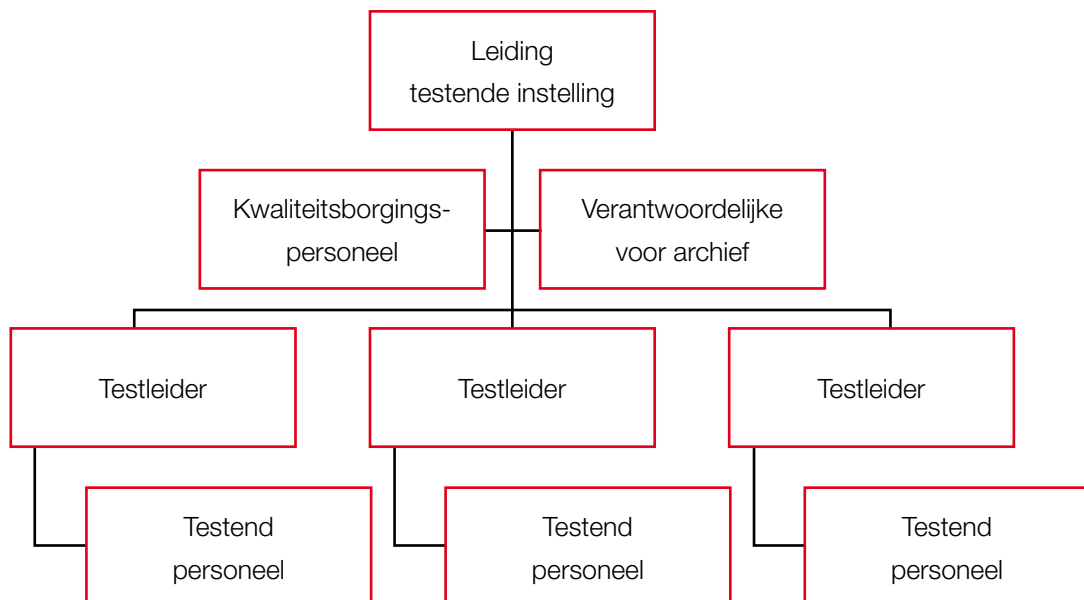
De GLP werd wereldwijd ingevoerd om de betrouwbaarheid van de gegevens en natuurlijk ook de internationale erkenning van de gegevens te garanderen. Hierbij wordt vooral waarde gehecht aan de inzichtelijkheid, de traceerbaarheid, de toewijzing van de verantwoordelijkheden en de opslag. Pas bij de toelating wordt een wetenschappelijke beoordeling uitgevoerd. De GLP regelt de personele en ruimtelijke voorwaarden, evenals de overige organisatorische voorwaarden zoals de infrastructuur van de testende instelling, maar ook de onderwerpen planning en uitvoering van een GLP-test worden via dit kwaliteitsborgingssysteem geregeld.

# Organisatie

## 3.1 Personeelsorganisatie

Voor de organisatie van een GLP is een bepaalde personele inzet nodig om de waarborg en naleving te garanderen. Deze organisatie van het personeel is onafhankelijk van de bedrijfs- of instituuthiërarchie.

Hier volgt een opstelling zoals een testende instelling die volgens GLP wil testen bezet moet zijn.



De leiding van de testende instelling draagt de (eind-)verantwoordelijkheid voor de organisatie en het functioneren van de testende instelling, dus ook voor het budget. Bovendien is de leiding verantwoordelijk voor de naleving van de GLP-principes in de testende instelling.

De testsleider heeft de leiding over de individuele GLP-test en is verantwoordelijk voor de overeenstemming van de test met de GLP-principes. Hiertoe behoort vooral de uitvoering en de rapportage.

Ook het testende personeel draagt verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en de betrouwbaarheid van de gegevens. Daarbij moet in het bijzonder worden gelet op de correcte verzameling van de onbewerkte gegevens wat direct en precies moet gebeuren.

# Organisatie

## 3.1 Personeelsorganisatie

Het personeel dat verantwoordelijk is voor het archief en de kwaliteitsborging mag niet zelf deelnemen aan de GLP-tests, zodat een bepaalde onafhankelijkheid gewaarborgd is. Deze taken kunnen ook door externe bedrijven worden uitgevoerd.

Dit vormt een aanzienlijke inzet van personeel, wat juist bij kleinere instellingen problemen geeft bij de bezetting van alle posities. Bovendien moet ook een regeling voor de vertegenwoordiging worden getroffen waardoor nog eens extra personeel nodig is. Om kleinere instellingen te ondersteunen is het mogelijk om meerdere verantwoordelijkheden aan één persoon toe te wijzen. Wanneer men dus de verantwoordelijkheid voor het archief en de kwaliteitsborging delegeert aan een extern bedrijf, hoeven nog maar 2 personen aan de tests te werken. Dat zijn de leiding van de testende instellingen en de testleider.

Waar kunnen verschillende taken door één persoon worden uitgevoerd?

	Leiding testende instelling	Testleider / testend personeel	Verantwoordelijke voor archief	Kwaliteitsborging
Leiding testende instelling		Niet mogelijk	In uitzonderingsgevallen	Niet mogelijk
Testleider / testend personeel	Niet mogelijk		Niet mogelijk	Niet mogelijk
Verantwoordelijke voor archief	In uitzonderingsgevallen	Niet mogelijk		Ja, beperkt
Kwaliteitsborging	Niet mogelijk	Niet mogelijk	Ja, beperkt	

Bovendien moet een bepaalde persoonlijke gegevens worden opgeslagen, zoals de beroepsmatige ontwikkeling, taakbeschrijving en regelmatige scholingen met certificaat. Deze documenten moeten regelmatig worden bijgewerkt en up-to-date worden gehouden.

# Organisatie

## 3.2 Ruimtes en apparaten

Er worden echter niet alleen eisen aan het personeel gesteld; er gelden ook bepaalde vereisten voor de ruimtes en de apparatuur. Zo moeten GLP-gebieden als zodanig worden gekenmerkt en gescheiden worden van andere gebieden. Deze scheiding begint reeds bij de opslag van verzorgingsmateriaal voor de laboratoriumdieren, de wijze waarop deze dieren worden gehouden tot aan de eigenlijke laboratoriumruimtes.

Ook aan de gebruikte apparaten worden bepaalde eisen gesteld, speciaal voor computergesteunde systemen. Zo moet op ieder tijdstip veiliggesteld zijn dat deze correct functioneren, wat met een regelmatige controle, reiniging, met regelmatig onderhoud en regelmatige kalibratie kan worden veiliggesteld.

Voor de bij de GLP gebruikte apparaten moeten bovendien logboeken worden bijgehouden om het gebruik en de functionele controles inzichtelijk te maken. Bovendien moet een bedieningshandleiding en onderhouds- en reparatiedocumenten beschikbaar worden gesteld. Voor computergesteunde systemen geldt bovendien het vereiste dat deze volgens GLP-principes ontwikkeld, gevalideerd, gebruikt en onderhouden moeten worden. Bovendien moet een toegangsregeling aanwezig zijn door fysieke of logische toegangsbeveiliging (beveiliging met wachtwoord). Vooral bij de validatie moet nog een Internationale Standaard, de GAMP 5-richtlijn, worden gevolgd.

Juist op het gebied van computerondersteunende systemen kunnen de testende instellingen veel kosten besparen door reeds een GLP-conform apparaat te kopen. Zo biedt BINDER GmbH voor zijn simulatiekasten een speciale software die reeds voldoet aan de GLP-voorwaarden en daarmee ook de hele simulatiekast GLP-conform maakt. De testende instellingen wordt zo werk uit handen genomen en de simulatiekast kan zonder verdere GLP-test worden ingezet.

Bovendien worden ook speciale eisen gesteld aan de archieven, zoals een strikte toegangsregeling, zodat alleen de verantwoordelijke voor het archief en diens vertegenwoordiger toegangsrechten hebben. Onder begeleiding mogen echter ook andere personen het archief betreden. Met deze strikte regel wil men een manipulatie van de documenten voorkomen. De duur van de archivering bedraagt momenteel 15 jaar, zodat de grootte van het archief overeenkomstig het aantal GLP-testen moet worden gekozen.

# Organisatie

## 3.3 Test- en referentievoorwerpen

Bij het werk in de laboratoria is bepalend dat alle reagentia correct gekenmerkt zijn en de houdbaarheid en openingsdatum vermeld zijn. Bovendien moeten de gangbare veiligheidsinstructies en gevarensymbolen worden aangebracht.

Als de houdbaarheid wordt overschreden moet het te testen voorwerp worden weggegooid. Een gespecialiseerde persoon kan een vervaldatum verlengen als dit overeenkomstig op het voorwerp met een opmerking wordt gedocumenteerd. Een dergelijke verlenging kan op basis van een analyse plaatsvinden die eveneens precies moeten worden gedocumenteerd.

**Bent u op zoek naar de juiste klimaatkast? BINDER-producten passen perfect.**

[Productoverzicht >](#)



# Werkinstructies

Bij de GLP wordt op basis van standaardinstructies gewerkt die op iedere werkplek beschikbaar moeten zijn. In deze instructies worden algemene taken die relevant zijn voor de GLP beschreven. Iedere testende instelling stelt deze werkinstructies op die regelmatig gecontroleerd en geactualiseerd moeten worden.

Aan een dergelijke standaard-werkinstructie (Standard Operating Procedure) worden volgens GLP bepaalde eisen gesteld. Daarom moet een werkinstructie in schriftelijke vorm op iedere werkplek uitsluitend in de actuele versie beschikbaar zijn. Inhoudelijk moet een dergelijke instructie de GLP-relevante werkzaamheden beschrijven en vastleggen.

De werkinstructies moeten specifiek voor iedere testende instelling opgesteld en vertrouwelijk worden behandeld. Er zijn weliswaar sjablonen die mogen worden gebruikt, maar deze moeten worden aangepast en door de leiding van de testende inrichting goedgekeurd worden. Daarmee is een standaard-werkinstructie bindend voor het testende personeel.

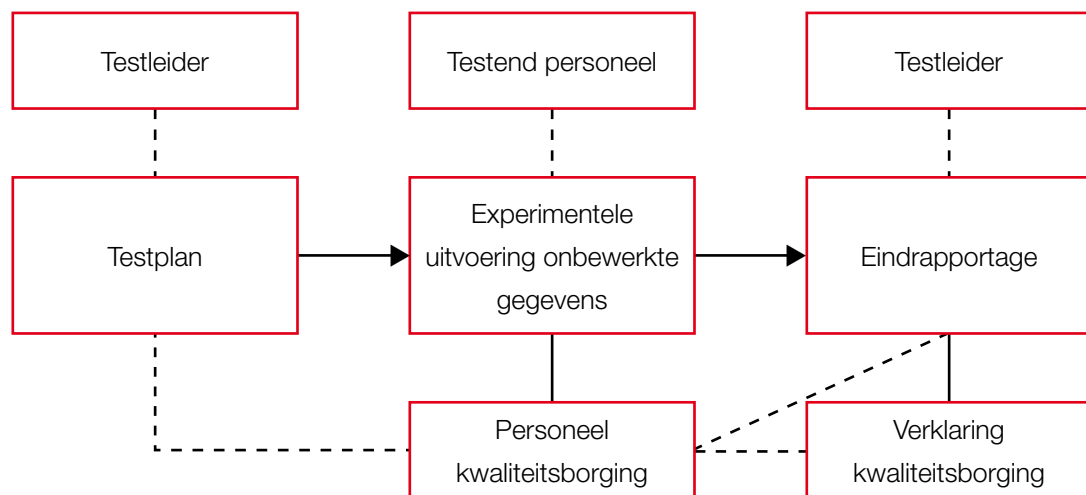
Deze instructies moeten minimaal 8 secties bevatten om geen vertragingen in de toelating veroorzaken.

- ▶ Test- en referentievoorwerpen
- ▶ Apparaten, materialen en reagentia
- ▶ Notities bijhouden, rapporteren, bewaren en terugvinden
- ▶ (Biologische) testsystemen
- ▶ Kwaliteitsborgingsprocedure
- ▶ Werkwijze bij test-/analysemethoden
- ▶ Computerondersteunde systemen
- ▶ Eventueel 'interfaces' met interne en externe instellingen

Na het opstellen van een standaard-testinstructie moet deze door de opstellen en testen worden ondertekend. Daarna moet deze door de kwaliteitsborging worden vrijgegeven, en daarna door de leider van de testende instelling worden aangenomen. Pas wanneer deze vier handtekeningen op het document staan, mag het worden verspreid.

## Verloop van een GLP-test

Als voorbereiding voor een GLP-test moet eerst een testleider worden aangewezen die daarop een testplan maakt. Het testplan moet beschikbaar zijn voor aanvang van de testspecifieke experimentele werkzaamheden en door de leider van de testende instelling, de kwaliteitsborging en de opdrachtgever goedgekeurd zijn. Pas dan kan de test beginnen.



Het testplan bevat de chronologische beschrijving van het testproces, maar ook de testmethoden en de frequentie van de uitvoering. Deze gegevens zijn na goedkeuring van het testplan bindend en mag slechts in urgente gevallen worden gewijzigd. Een wijziging moet via een aanvulling op het testplan overeenkomstig worden gedocumenteerd. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen

- ▶ testplanwijzigingen die nodig zijn bij aanvullingen, wijzigingen, actualisering of correctie van de informatie,

en

- ▶ testplanwijzigingen die nodig zijn bij onvoorziene gebeurtenissen, storingen of menselijk falen.

## Verloop van een GLP-test

De GLP-test wordt aan de hand van het testplan uitgevoerd en overeenkomstig gedocumenteerd. Bij de documentatie moet erop worden gelet dat deze volledig, direct en precies is en op ieder moment duidelijk is over welke test het gaat. Bovendien moeten alle gegevens door de tester met paraaf en datum afgetekend worden en mogen daarna niet meer worden gewijzigd. Op deze wijze moet de inzichtelijkheid van de gegevens tijdens de gehele test en ook daarna gewaarborgd zijn. Bovendien kunnen er inspecties in het kader van de kwaliteitsborging plaatsvinden waarbij de naleving van de GLP-principes gecontroleerd wordt.

Bij het einde van een GLP-test wordt deze met een eindrapportage afgesloten. Zelfs bij afgebroken test moet minimaal een korte rapportage gemaakt worden. Deze rapportage moet door de testleider opgesteld en daarna ook via de kwaliteitsborging vrijgegeven worden die deze met een verklaring en de inspectie resultaten aangevuld.

**Bent u op zoek naar de juiste klimaatkast? BINDER-producten passen perfect.**

[Productoverzicht >](#)

# Toelating

De toelating kan worden gegeven op het moment dat alle documenten volledig beschikbaar om te gedocumenteerd en gearchiveerd zijn. Pas daarna vindt er een wetenschappelijke beoordeling van de tests plaats. Bij de toelating geldt dat alles wat niet gedocumenteerd is ook niet is uitgevoerd. Bij ontbrekende documenten kan het dus voorkomen dat een product niet wordt toegelaten en daarmee meerdere jaren werk, tijd en kosten voor niets zijn geweest.

Dit systeem van kwaliteitsborging dient ertoe dat er geen overhaaste toelatingen voorkomen waarbij niet alle eventualiteiten afgedekt zijn. Met GLP geldt een wereldwijde standaard die manipulatie onmogelijk maakt en daarmee de toelatingsprocedure uniformeert ongeacht waar het geneesmiddel is ontwikkeld.

# Colofon

## | Auteur

Ina Kanngiesser werkt als Product Manager Environmental Simulation bij BINDER GmbH en is daar verantwoordelijk voor de omgevingssimulatiekasten die in de farmaceutische ontwikkeling en in de industrie worden ingezet.

## | Bedrijfsprofiel

BINDER is de grootste specialist ter wereld voor simulatiekasten voor wetenschap en industrie. Het productprogramma bestaat uit routinetoepassingen, uiterst specifieke werkzaamheden in onderzoek en ontwikkeling, productie en kwaliteitsborging. Met 350 medewerkers in de hele wereld plant BINDER GmbH voor 2012 een omzet van 58 miljoen euro.

## | Contact

BINDER GmbH  
Im Mittleren Ösch 5  
78532 Tuttlingen  
Tel: +49(0)7462-2005-0  
info@binder-world.com  
www.binder-word.com

## | Bronnen

Cursusdocumenten bij de inleiding in de 'goede laboratoriumpraktijk' QL334-18 in het scholingscentrum voor techniek en milieu in Karlsruhe, onderdeel van KIT.