

Ludwig Huber

Validierung computergesteuerter Analysensysteme

Springer

Berlin

Heidelberg

New York

Barcelona

Budapest

Hongkong

London

Mailand

Paris

Santa Clara

Singapur

Tokio

Ludwig Huber

Validierung computergesteuerter Analysensysteme

Ein Leitfaden für Praktiker

Mit 63 Abbildungen und 22 Tabellen



Springer

Dr. Ludwig Huber
Hewlett-Packard Waldbronn
Analytische Meßtechnik
Hewlett-Packard-Straße 8
76337 Waldbronn

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Huber, Ludwig:

Validierung computergesteuerter Analysensysteme: ein Leitfaden für Praktiker; mit 22 Tabellen/Ludwig Huber. – Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London; Mailand; Paris; Santa Clara; Singapur; Tokio: Springer 1996

ISBN 978-3-662-00836-2 ISBN 978-3-662-00835-5 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-00835-5

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1996

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Sollte in diesem Werk direkt oder indirekt auf Gesetze, Vorschriften oder Richtlinien (z.B. DIN, VDI, VDE) Bezug genommen oder aus ihnen zitiert worden sein, so kann der Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität übernehmen. Es empfiehlt sich, gegebenenfalls für die eigenen Arbeiten die vollständigen Vorschriften oder Richtlinien in der jeweils gültigen Fassung hinzuzuziehen.

Herstellung: PRODUserv Springer Produktions-Gesellschaft, Berlin

Satz: Datenkonvertierung, Lewis & Leins GmbH, Berlin

Umschlaggestaltung: Struve & Partner, Heidelberg

SPIN: 10525670

52/3020 - 5 4 3 2 1 0 - Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Die Validierung von computergesteuerten analytischen Systemen ist zur Erfüllung von verschiedenen gesetzlichen Auflagen und Qualitätsstandards erforderlich und ist verschiedentlich auch Bestandteil von Firmengrundsätzen zur Qualität. Dieses Buch führt Leiter von Qualitätssicherungsabteilungen und Labors sowie Benutzer von Analysegeräten durch den gesamten Prozeß der Validierung von der Erstellung der Benutzeranforderungen und Produktspezifikationen über die Implementierung, das Testen und die Installationsqualifizierung bis zur Qualifizierung für den Betrieb und die laufende Leistungskontrolle im Routinebetrieb. Es gibt auch Anleitungen wie und wie oft computergesteuerte analytische Geräte kalibriert und getestet werden sollen.

Für fremdbezogene Systeme enthält es Hinweise über die Verantwortlichkeiten von Herstellern und für Benutzer von Geräten sowie Kriterien für die Auswahl und Qualifikation von Herstellern. Weiterhin gibt es Anweisungen für die retrospektive Evaluierung und Bewertung von bereits existierenden Systemen und wie nicht laborspezifische Software wie Textverarbeitungsprogramme und Datenbanken validiert werden sollen, falls solche Software im Zusammenhang mit laborspezifischen Daten verwendet wird. Das Buch gibt auch Anleitungen über die Validierung von Programmen, die in einem Labor entweder als einzelstehende Software oder in Verbindung mit einer Gerätesteuer- und Auswertesoftware entwickelt wurden, z.B. MACRO Programme.

Das Buch berücksichtigt die meisten wichtigen nationalen und internationalen Gesetze und Richtlinien wie Gute Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) und Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) sowie die wichtigsten Qualitätsstandards und Normen, z.B. ISO 9001 und die Akkreditierungsstandards EN 45001 und ISO Guide 25. Es geht auch auf die in Deutschland von verschiedenen Organisationen und Komitees entwickelten Leitfäden ein.

Das Konzept, die Ideen und schließlich die Empfehlungen sowie die vielen Ausführungsbeispiele, Formblätter und Checklisten basieren auf der praktischen Erfahrung des Autors mit verschiedenen Validierungsaktivitäten bei Hewlett-Packard und auf vielen persönlichen Diskussionen mit Inspektoren und mit Leitern von betroffenen Labors und Qualitätssicherungseinheiten. Leser des Buches werden nicht nur lernen, wie der Validierungsprozeß beschleunigt wird, sondern wie die Validierung schon bei dem ersten Versuch richtig durchgeführt werden kann.

Das Buch ist in zwei Teile unterteilt: Teil eins behandelt hauptsächlich die Validierung von Software. Teil zwei beschäftigt sich mehr mit der Validierung und Verifizierung von kompletten Systemen, die typischerweise Software und Gerätehardware beinhalten. Der Schwerpunkt des Buches liegt mehr auf der Validierung der Software und der Gesamtsysteme und nicht so sehr auf der Kalibrierung und dem Testen von Gerätehardware. Der Grund dafür ist, daß der Autor die Erfahrung gemacht hat, daß das Laborpersonal meist mit der Verifizierung der Geräte vertraut ist, während es bei der Validierung von Software oft Unklarheiten gibt.

Das Buch benutzt hauptsächlich Beispiele aus dem Bereich der Chromatographie. Die empfohlenen Strategien können aber ohne weiteres auch für andere Techniken in einem Labor angewandt werden. Das Konzept, die Ideen und die Empfehlungen in diesem Buch stammen von dem Autor und sind keine Empfehlungen der Firma Hewlett-Packard.

Der Autor ist den Firmen und Organisationen Hewlett-Packard, EURACHEM, der Environmental Protection Agency (EPA) der Vereinigten Staaten, dem UK Pharmaceutical Industry Computer System Validation Forum und Advanstar Communication für die Überlassung von Dokumenten und zur Genehmigung für deren auszugsweisen Veröffentlichung in diesem Buch zu Dank verpflichtet. Besonderer Dank geht auch an Christoph und Tobias Huber für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts und der Abbildungen.

Haftungsausschluß

Eine Haftung des Autors dieses Buches für Umfang und Inhalt einer Validierung wird nicht übernommen. Die aufgeführten Elemente sind beispielhaft. Alle Ausführungen sollen als Anregung dienen, dürfen aber keinesfalls als Maßstäbe für die erforderliche Genauigkeit und anzuwendende Sorgfalt gewertet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne des Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Anmerkung

Das Buch soll zur Klärung offener Fragen über die Validierung von computergesteuerten analytischen Meßgeräten beitragen. Leser werden gebeten, Kommentare über Erfahrungen zu diesem Thema an den Autor einzusenden, insbesondere, wenn die Erfahrungen mit der Information in diesem Buch nicht übereinstimmen. Kommentare können eingesandt werden an:

Ludwig Huber
Hewlett-Packard Waldbronn
Postfach 1280
D-76337 Waldbronn
Fax: +49-7243-602 501 oder +49-7802-981948
Tel: +49-7243-602 209
E-mail: Ludwig_Huber@hp-germany-om2.om.hp.com
oder 07802 981947-0001@t-online.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	v
1 Einleitung	1
2 Gesetzliche Regelungen und Qualitätsstandards	9
2.1 Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP)	10
2.2 Gesetze und Grundsätze zur Guten Laborpraxis	15
2.3 Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP)	19
2.4 Gute Automatische Laborpraxis	20
2.5 Qualitätsstandards und Richtlinien	22
2.5.1 EN 45001 und ISO/IEC Guide 25	22
2.5.2 UKAS Akkreditierungs-Standard	24
2.5.3 ISO 9000 Serie und ISO 9000-3	24
2.5.4 TickIT	25
2.5.5 Richtlinien für die Lebensmittelkontrolle	25
2.5.6 Andere Regelwerke	26
3 Definitionen: Computersysteme, computergesteuerte Systeme und Software-Kategorien	27
4 Validierungsbegriffe und -prozesse in einem analytischen Labor	31
4.1 Was bedeutet Validierung?	31
4.2 Validierung gegenüber Verifizieren, Prüfen, Kalibrieren, Justieren und Qualifizieren	34
4.2.1 Prüfen (Testen)	34
4.2.2 Kalibrieren	34
4.2.3 Justieren	36
4.2.4 Eichen	36
4.2.5 Verifizieren (Verification)	36
4.2.6 Qualifizierung (Qualification)	36
4.2.7 Validierung	37
4.2.8 Genauigkeit und Richtigkeit	38
4.3 Validierungsschritte in einem analytischen Labor	39

5	Der Produktlebenszyklus als Ansatz für die Validierung von Software und Computersystemen	41
5.1	Validierung von neuen Systemen während der Entwicklung	43
5.2	Nachträgliche Untersuchung, Bewertung und Validierung von existierenden Systemen	44
5.3	Validierung von Anwendungsprogrammen, die vom Benutzer erstellt wurden	47
5.4	Revalidierung und Reverifizierung von Software und Computersystemen	49
5.4.1	Wann ist eine Reverifizierung und Revalidierung erforderlich?	49
5.4.2	Was sollte revalidiert werden?	50
5.4.3	Wie sollten Testdateien benutzt werden?	50
6	Validierung bei dem Hersteller	53
6.1	Benutzeranforderungen und Definitionsphase	53
6.2	Design- (Entwurfs-) Phase	55
6.3	Implementierungsphase	56
6.4	Testphase	56
6.4.1	Testarten	56
6.4.2	Alphatests	58
6.4.3	Betatests	59
6.5	Nachverfolgung von Fehlern und Korrekturverfahren	59
6.6	Freigabe für Produktion und Installation	59
6.7	Betrieb und Wartung	60
6.8	Änderungskontrolle	61
6.9	Dokumentation	62
7	Verantwortlichkeiten von Hersteller/Lieferant und Benutzer	63
7.1	Softwarekategorien	64
7.2	Systemsoftware	64
7.3	Standardapplikationssoftware	65
7.4	Im Auftrag des Benutzers erstellte Software	65
7.5	Verantwortung für die Validierung	66
7.6	Verfügbarkeit des Quellcodes	67
7.7	Testen bei dem Hersteller und Bereitstellen von Spezifikationen	68
7.8	Tests auf der Benutzenseite	69
7.9	Unterstützung durch den Lieferanten	70
7.10	Kombinierte Standard- und benutzerspezifische Software	70
8	Kalibrierung, Verifizierung und Validierung von Analysegeräten	73
8.1	Validierung und Verifizierung bei dem Hersteller	74
8.2	Aktivitäten am Ort des Benutzers	76
9	Auswahl und Qualifizierung des Geräteherstellers	79
9.1	Auswahl des Geräteherstellers/Lieferanten	79
9.1.1	Wie vertraut ist der Lieferant mit Fragen der GLP/GMP?	80

9.1.2	Ist der Hersteller bereit, eine Inspektion zuzulassen?	80
9.1.3	Bietet der Lieferant einen angemessenen Kundendienst?	80
9.1.4	Verfügen die Geräte über alle erforderlichen Funktionen?	80
9.1.5	Garantiert der Lieferant den Zugriff auf den Quellcode?	80
9.1.6	Stellt der Hersteller Algorithmen zur Berechnung von Daten zur Verfügung?	80
9.1.7	Hat der Hersteller ein zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem?	81
9.1.8	Hilft der Lieferant bei der Validierung vor Ort?	81
9.2	Qualifizierung des Geräteherstellers	81
10	Installation und Betrieb	85
10.1	Vorbereitung für die Installation	85
10.2	Installation	86
10.3	Das Gerätelogbuch	88
10.4	Schulung des Bedienungspersonals	89
10.5	Vorbereitung für den Betrieb	89
10.6	Betrieb	89
11	Validierung von analytischen Methoden	97
11.1	Überprüfung von Standardmethoden	97
11.2	Strategien für die Methodvalidierung	98
11.3	Parameter für die Methodvalidierung	100
11.4	Selektivität und Spezifität	101
11.5	Präzision	103
11.5.1	Wiederholbarkeit	103
11.5.2	Intermediäre Präzision	104
11.5.3	Vergleichbarkeit	104
11.5.4	Präzision in der Chromatographie	105
11.6	Richtigkeit	105
11.7	Linearität	106
11.8	Meßbereich	107
11.9	Nachweisgrenze/Detektionsgrenze	107
11.10	Bestimmungsgrenze	107
11.11	Empfindlichkeit	108
11.12	Stabilität	108
11.13	Robustheit	109
11.14	Revalidierung	110
12	Wartung und Leistungskontrolle im Routinebetrieb	111
12.1	Wartung	112
12.2	Kalibrierung	112
12.3	Leistungsüberprüfung	113
12.4	Systemeignungstests (system suitability testing) und analytische Qualitätskontrolle	115
12.5	Korrekturmaßnahmen	120
12.6	Der Umgang mit defekten Geräten	120

13	Überprüfung von chromatographischen Computersystemen . . .	123
13.1	Beispiele für Spezifikationen und Tests für ein computergesteuertes HPLC System	125
13.1.1	Spezifikationen	125
13.1.2	Modulare Funktionstests	125
13.1.3	Integrierte Systemtests	128
13.2	Verifizierung der Peakintegration	128
13.3	Automatischer Test von chromatographischen Computersystemen	130
14	Datenvalidierung, Audit-trail, Sicherheit und Nachvollziehbarkeit	135
14.1	Dateneingabe	136
14.2	Manuelle Dateneingabe	136
14.3	Rückführbarkeit auf Geräte und Personen	137
14.4	Rohdaten: Definition, Verarbeitung und Archivierung	137
14.4.1	Definition der Rohdaten	138
14.4.2	Definition und Archivierung von chromatographischen Rohdaten	139
14.5	Audit-trail für geänderte Daten	144
14.6	Validierung von Daten	144
14.7	Sicherheit und Integrität der Daten und Back-up's	146
14.7.1	Sicherheitsüberlegungen	146
14.7.2	Risikoabschätzung	147
14.7.3	Strategien für die Auswahl eines Sicherheitssystems	148
14.7.4	Back-up und Wiedereinlesen von Daten	148
14.7.5	In das Computersystem eingebaute Sicherheitsmaßnahmen	148
15	Diagnose, Fehlererkennung und -anzeige	153
16	Audit, Inspektionen und Überprüfungen von computergesteuerten Analysensystemen	157
Anlage A	163
Anlage B	179
Anlage C	181
Literatur	193
Glossar	203
Sachwortverzeichnis	213