

LIMS in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle

Einführung und Validierung



► Dr. Thomas Krieger, Leiter Qualitätskontrolle, Projektleiter für das abgeschlossene Projekt LIMS-Migration, Biologische Heilmittel Heel

Im Rahmen des Projektes LIMS-Migration löste die Fa. Heel in Baden-Baden ihr bestehendes Labor-Informations- und Management-System (LIMS) durch das System LABS/Q in der Version 3.5.0 der Fa. iCD. ab. Die GMP-gerechte Validierung und die Übernahme der Altdaten in das neue System erforderten dabei einen besonderen Aufwand. Die vielfältigen Anforderungen einer pharmazeutischen Qualitätskontrolle an die Funktionalitäten konnten jedoch sehr nahe am Standard der Software abgebildet werden.

Projektgründe

Die Gründe für die Ablösung des bestehenden Systems waren vielfältig, schließlich war die bestehende Software seit 1996 ohne Upgrade im Einsatz und entsprach somit nicht mehr dem Stand der Technik. Neben zusätzlich benötigten Funktionalitäten (Tab. 1) spielten dabei die Anforderungen an die IT-Technik sowie die GMP-gerechte Validierung des Systems eine wichtige Rolle. Die formulierten Projektziele hießen daher: GMP-gerechte und wirtschaftliche Ablösung des bisherigen Systems, eine weitgehend IT-gestützte Datenmigration der Altdaten sowie die Abdeckung der benötigten Funktionalitäten.

Systemauswahl

Bei der Auswahl des neuen Systems und des Systemanbieters spielten zahlreiche Faktoren (Tab. 2) eine wichtige Rolle. Die Selektion war ergebnisoffen und nicht diktiert durch Festhalten am bisherigen Lieferanten oder einer Lösung mit dem unternehmensweit etablierten SAP-System. Nach einer Vorauswahl aus Marktübersichten wurden 15 Anbieter auf Fachmessen besucht. Immerhin 9 Anbieter erfüllten mit ihren Systemen die hochgesteckten Mindestanforderungen und erhielten das Lastenheft zur Angebotsabgabe. Zwei Anbieter wurden zu Präsentations-Workshops eingeladen und einem Lieferantenaudit unterzogen.

Validierung

Die firmeneigenen Vorgaben zur Projektorganisation prägten die Struktur des Teams und das firmeneigene Reporting zu Terminplanung und Kostenverlauf. Die Validierungsphasen prägten die Struktur des Projektverlaufs sowie Inhalte und Umfang der vorgeschriebenen GMP-Dokumente. Die Validierung erfolgte prospektiv gemäß Annex 11 des EU-GMP-Leitfadens [1] und nach dem Lebenszyklusmodell des GAMP 4 Leitfadens [2].

Neben dem Produktivsystem wurde ein identisches Testsystem insalliert. Die Komplexität des Validierungsablaufs wird von der Anbindung des

Systems an SAP, die wiederholt notwendige Datenmigration und die Notwendigkeit zur strikten Trennung von Test- und Echtdateien bestimmt (Abb. 1).

Zur Phase der Design Qualification (DQ, Entwurfsqualifizierung) gehörten von Seiten des Käufers bereits die Erstellung des Lastenheftes, in dem alle Anforderungen beschrieben wurden, und die Anbietersauswahl mit der Lieferantenqualifizierung. Danach erstellte der Systemanbieter das Pflichtenheft, in dem er beschreibt, wie er die Anforderungen umsetzen wird. Auf dieser Basis wurde mit Hilfe externer Unterstützung die Risikoanalyse erstellt und die Traceabi-

Tab. 1: Vergleich der benötigten Funktionalitäten mit der bisherigen Software-Lösung

Bisheriges System	Neues System (LABS/Q der Fa. iCD.)
Freigabeprüfung von Rohstoffen, Packmitteln, Zwischen- und Fertigprodukten	Unverändert
Zertifikaterstellung für Zwischen- und Fertigprodukte	Zusätzlich für Rohstoffe und Packmittel
Stabilitätsprüfung für Rohstoffe und Fertigprodukte	Zusätzliche automatisierte Chargenauswahl für On-going-Stabilitätsstudien
-	Automatisierte Erstellung von Stabilitätsberichten
-	Betriebshygiene-Monitoring
-	Reklamationsbearbeitung
-	Laborgeräte-Anbindung
-	Fortlaufendes Register für freigegebene Fertigprodukt-Chargen
Schnittstelle zu SAP	Zusätzlicher Transfer des Chargenprüfaufwands nach SAP
-	Vielfältiges Reporting (z. B. für den Product Quality Review – PQR)

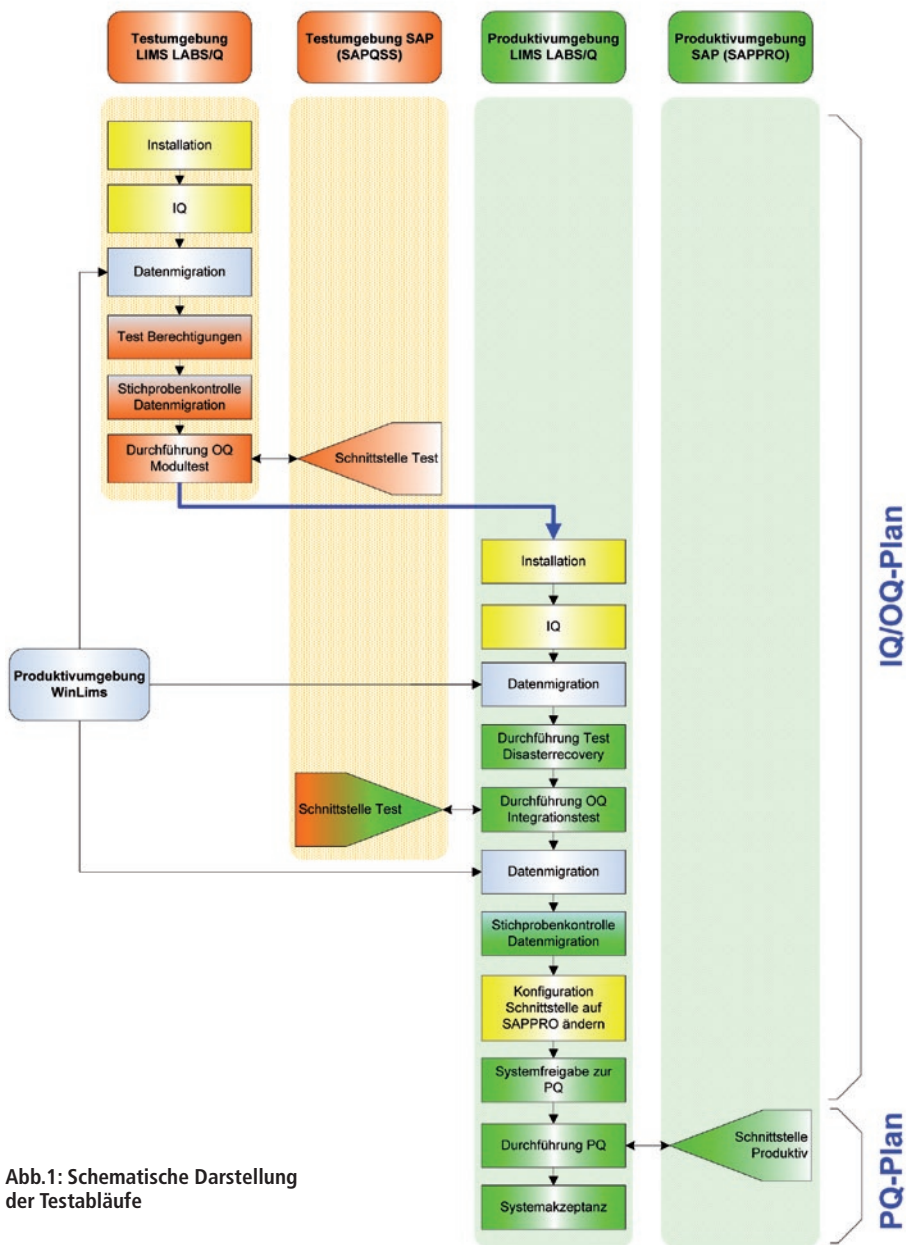


Abb.1: Schematische Darstellung der Testabläufe

lity-Matrix angelegt, die die Nachvollziehbarkeit von einer Anforderung im Lastenheft bis zur erfolgreichen Testung einer Funktionalität im Gesamtprozess sicherstellt.

Mit der Installation Qualification (IQ, Installationsqualifizierung) wird die erfolgreiche Installation des Testsystems und des Produkktivsystems hinsichtlich der einzelnen Funktionalitäten überprüft. Auch die Anwenderschulungen werden dieser Validierungsphase zugeordnet.

Mit dem Bestehen der Operational Qualification (OQ, Funktionsqualifizierung), bei der sämtliche Geschäftsprozesse mit künstlich erzeugten Daten im Produkktivsystem überprüft wurden, konnte das System für den Echtbetrieb freigegeben werden (Go life), indem es mit dem Produkktivsystem von SAP verbunden wurde.

In der abschließenden Performance Qualification (PQ, Leistungsqualifizierung) wurden die

Tab. 2: Wichtigste Anforderungen an das neue System und den Systemanbieter

Wichtigste Anforderungen
Funktionalitäten
Datenmigration
Validierbarkeit
Benutzerfreundlichkeit
Installations- und Wartungskosten
Erfahrung im GMP-Bereich
Anbieterzuverlässigkeit
IT-Anforderungen
SAP-Anbindung
Kommunikation mit Laborgeräten

jeweils drei ersten Geschäftsvorgänge dokumentiert und auf ihre ordnungsgemäße Funktion überprüft. Danach konnte die Validierung mit dem Abschlussbericht beendet werden.

Messgeräte-Anbindung

Die Anbindung von Messgeräten an LABS/Q ist über ein Spezialmodul recht einfach realisierbar. Die Strategie war, zum Kennenlernen der Technik beim Start eine einfache Datenübernahme zu installieren. Die Wahl fiel auf pH-Meter, die in den chemischen Labors bei den meisten Chargenprüfungen zur Freigabe und Stabilitätstestung im Einsatz sind. Zu beachten ist, dass jedes pH-Meter über einen eigenen PC angebunden werden muss, der außerhalb der pH-Messungen als weiterer Eingabe-PC für alle Laborergebnisse zur Verfügung steht.

Besonderheiten im Projektverlauf

Vom Beginn der Lieferantenauswahl bis zur Systemfreigabe vergingen rund zwei Jahre und damit 6 Monate mehr als im ursprünglichen Projektstrukturplan vorgesehen. Die Gründe lagen überwiegend beim Auftraggeber selbst und waren durch nicht oder zu niedrig eingeplanten Ressourcenbedarf und einen großen Mehraufwand bei der Bereinigung von Inkonsistenzen der Altdaten vor der Migration verursacht. Dabei mussten ca. 178.000

Datensätze manuell überprüft werden.

In den Projektzeitraum fiel auch die Überarbeitung der SOPs für die Computervalidierung, so dass hier ebenfalls eine Zeitverzögerung resultierte; andererseits konnten jedoch auch die Erfahrungen mit diesem Großprojekt in die inhaltliche und formale Gestaltung der SOPs einfließen.

Ein weiterer Mehrbedarf resultierte aus der Erstellung der Pflichtenhefte. Dies ist zwar eine Aufgabe des Systemanbieters; letztendlich müssen jedoch die Details mit den einzelnen Fachbereichen gegenüber dem Lastenheft noch genauer abgestimmt werden. Das Projekt zeigte, dass eine sorgfältige und detaillierte Beschreibung der Pflichtenhefte unerlässlich ist, um Missverständnisse und Fehler in der Umsetzung bei der Programmierung und Einrichtung der Kundenversion zu vermeiden. Dies erwies sich angesichts eines unvorhergesehenen Projektleiterwechsels beim Systemanbieter nach Abschluss der Pflichtenhefterstellung als sehr wertvoll.

Besonderer Wert wurde auf eine zeitnahe Schulung aller Systemanwender zum Go live-Termin gelegt. Damit sollte sichergestellt

werden, dass die Fachbereiche ihre Routineprozesse im neuen System von Anfang an selbständig beherrschen und die Systembetreuer nur bei echten Problemfällen zu Rate ziehen mussten.

Nach der Inbetriebnahme des neuen Systems gab es lediglich einige nicht kritische Fehler, die in Zusammenarbeit mit und vom Systemanbieter rasch behoben werden konnten. Somit konnte bereits kurze Zeit nach Start des Produktivbetriebs die weitere Optimierung und Ergänzung des Systems begonnen werden.

Projektbewertung

Abgesehen von der Projektlaufzeit wurden alle definierten Ziele erreicht. Selbst das Kostenbudget konnte trotz im Laufe des Projektes hinzugekommenen Anforderungen unterschritten werden, da bei der verlängerten Projektlaufzeit an anderer Stelle firmeninterne Ressourcen zur Durchführung von Validierungsarbeiten zur Verfügung standen, die für externe Berater budgetiert waren.

LABS/Q genießt bei den Anwendern von Anfang an eine hohe und ungebrochene Akzeptanz. Dazu haben organisatorische Maßnah-

men wie offene Information über den Projektstand, eine insbesondere in der Endphase detaillierte und realistische Terminplanung und eine gründliche Projektorganisation beigetragen. Mindestens genauso großen Anteil daran haben die hohe Motivation der Kernteammitglieder des Projektes und die gute fachliche und persönliche Zusammenarbeit mit den Ansprechpartnern und Verantwortlichen der Fa. iCD.

Literatur

- [1] EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe, Annex 11
- [2] The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture

► KONTAKT

Dr. Thomas Krieger
Biologische Heilmittel Heel GmbH
Baden-Baden
Tel.: 07221/501-00
Fax: 07221/501-640
krieger.thomas@heel.de
www.heel.de / www.heel.com