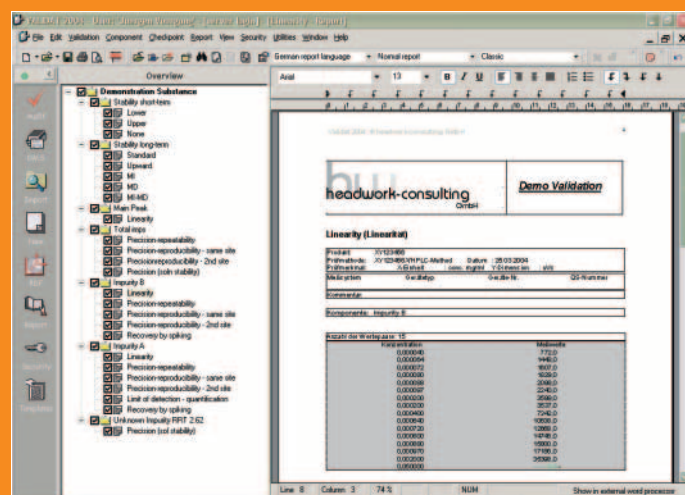
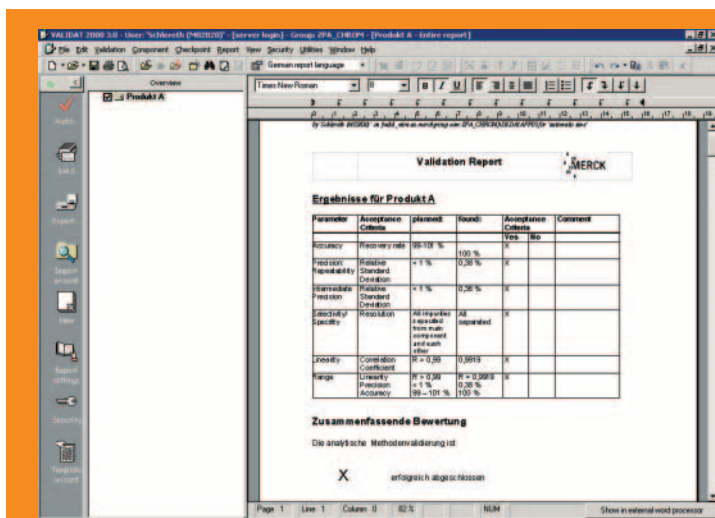


Validierung analytischer Methoden – mit der richtigen Software kein Problem

Für die Qualitätssicherung in der chemischen und pharmazeutischen Industrie spielt die Validierung analytischer Methoden eine maßgebliche Rolle, besonders im regulierten Bereich. Hier unterstützt die richtige Software den Anwender bei der Ermittlung statistischer Kenngrößen und mit der Erstellung eines Validierungsberichts. Am Beispiel der Software Validat des Frechener Softwarehauses headwork-consulting wird gezeigt, was eine solche Validierungssoftware zu leisten vermag.

Anwender bei der Berechnung der geforderten statistischen Kenngrößen und bei der Erstellung des Validierungsberichtes. Die Vielfalt der Methoden in der chemischen Analytik erfordert eine hohe Flexibilität des benutzten Systems, die oft zu Lasten der Benutzerfreundlichkeit geht. Aus Sicht der IT-Abteilung sind für Merck geringer Betreuungsaufwand und Skalierbarkeit des Systems (steigende Anwenderzahl, zunehmendes

Rechnern, unabhängig vom verwendeten Betriebssystem, zur Verfügung gestellt werden. Eine lokale Installation bzw. eine Verteilung des Softwarepaketes in Form eines „Rollouts“ ist nicht notwendig. Die zentrale Installation verringert den Aufwand für die Qualifizierung, bei Systemerweiterung und Releasewechsel dramatisch. Die Sicherheit und Skalierbarkeit der Datenablage wird durch einen Oracle-Daten-



Validat ermittelt nicht nur die statistischen Kenngrößen, um eine analytische Methode zu validieren. In der Software ist auch ein kompletter Bericht erstellbar.

Die Merck KGaA stellt ein breites Spektrum an chemischen und pharmazeutischen Erzeugnissen her. Der Unternehmensbereich Chemie produziert zahlreiche Rohstoffe, die unter anderem im Unternehmensbereich Pharma zu Arzneimitteln weiterverarbeitet werden. In der Qualitätssicherung spielt die Validierung der analytischen Methoden eine entscheidende Rolle, und zahlreiche Anforderungen aus Regularien wie z.B. GMP, DIN, ICH und 21 CFR Part 11 sind zu erfüllen. Als weltweit tätiges Unternehmen sind für Merck dabei die behördlichen Anforderungen unterschiedlicher

Länder zu beachten, wobei im regulierten Bereich großer Wert auf Nachvollziehbarkeit und Datensicherheit elektronischer Dokumenten gelegt wird. Aber auch in nichtregulierten Bereichen ist ein geregeltes Datenmanagement unerlässlich, da sichergestellt werden muss, dass Dokumente auf Dauer lesbar und verfügbar bleiben.

Internationale Standards fordern Validierung

Die Validierung von analytischen Methoden erfolgt bei Merck gemäß den ICH- und DIN-Vorschriften. Verschiedene Softwareprogramme unterstützen die

Datenvolumen) entscheidend. Es wurden verschiedene Programme evaluiert. Das Programm Validat der Firma headwork-consulting GmbH in Frechen erfüllte die Anforderungen der Anwender und der IT-Abteilung am besten. Das Programm Validat bietet verschiedene Möglichkeiten der Installation. Die Anwendung kann sowohl lokal als auch auf einem Terminal-Server betrieben werden. Die Daten werden als lokale Datei oder auf einem Datenbankserver abgelegt. Das Programm wurde unter Windows 2000 Server mit Citrix Metaframe installiert. Validat kann dadurch den Anwendern im Merck-Netz auf allen

bankserver in einem OpenVMS-Cluster gewährleistet. Das System wurde auf dem Terminalserver zusammen mit der Datenablage in der Oracle-Datenbank validiert. Hilfreich dabei waren automatische Funktionen des Programms zur IQ (Installation Qualification) und zur PQ (Performance Qualification). Es wurden zusätzlich verschiedene Testfälle zur OQ (Operation Qualification) durchgeführt. Anschließend wurde die Anwendung für die Benutzer freigegeben. Der Qualifizierungsaufwand für die einzelnen Benutzer bestand lediglich darin, mit einem vorgegebenen Datensatz einen Schnitt-

stellentest durchzuführen.

Die Benutzer sind in mehrere unabhängige Gruppen aufgeteilt. Innerhalb der einzelnen Gruppen greifen die Benutzer mit definierten Rechten auf das Programm zu. Ein Benutzer kann Mitglied in mehreren Gruppen sein, dadurch wird erreicht, dass ein Anwender z.B. Leserechte auf die Validierungen eines anderen Labors erhält. Anwender aus verschiedenen Bereichen können so Vorlagen zu Validierungen und Berichten austauschen und den Umfang der Validierung miteinander abstimmen. Es wurde dadurch ein einheitlicher Standard bei der Validierung in unterschiedlichen Bereichen des Unternehmens erreicht.

Eine Validierung ist in Validat in verschiedene Komponenten (Hauptsubstanz, Verunreinigungen, etc.) strukturiert. Den

Berichtes innerhalb des Systems verhindert insbesondere Übertragungsfehler und Manipulationen an den Ergebnissen.

Das Entstehen eines Berichtes ist von der Planung über die Dateneingabe bis zur abschließenden Beurteilung durch einen „Audit-Trail“ nachvollziehbar. Verschiedene Versionen der erzeugten Dokumente werden zusätzlich in dem integrierten Dokumentenmanagementsystem auf dem Oracle-Datenbankserver archiviert. Der Umfang einer Validierung wird grundsätzlich durch die Auswahl von Komponenten und entsprechenden Prüfpunkten der zu validierenden Methode angepasst. Der Aufbau einer Validierung wird im Programm übersichtlich dargestellt.

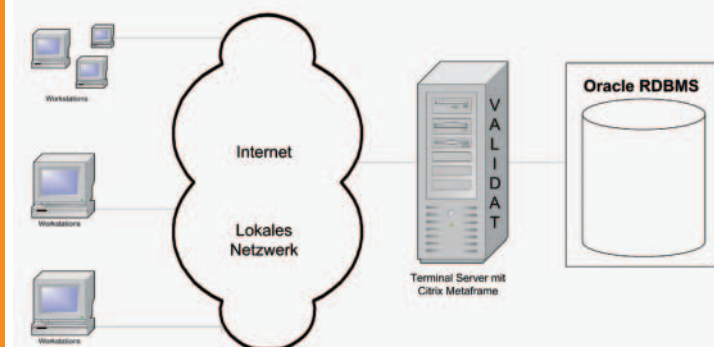
Für wiederkehrende Validierungen werden Vorlagen erstellt. In diesen Vorlagen werden typische

gleiche Vorlage benutzen, um einheitliche Berichte zu erhalten. Dem Anwender im Labor können standardisierte Vorgaben zur Validierung seiner Methoden gegeben werden. Validat wird bei Merck nicht nur im regulierten, sondern auch im nichtregulierten Umfeld eingesetzt. Die Auswertung von Validierungsergebnissen erfolgt im Programm gemäß DIN bzw. anderer Vorgaben. Validat kann hier ohne Audit-Trail und Versionierung eingesetzt werden. Dadurch entfallen die geforderten Kommentare bei bestimmten Arbeitsschritten (z.B. Speichern von Datenänderungen), was für den Bearbeiter eine Zeitersparnis bedeutet.

Bereits in der aktuellen Version verfügt Validat über elektronische Unterschriften zu bestimmten Arbeitsschritten. In der Zukunft ist mit diesem System eine vollständig elektronische Verwaltung von Validierungsdokumenten, inklusive der Überprüfung und Freigabe, unter Einhaltung der Forderungen von 21 CFR Part 11 vorstellbar. Weiterhin sind direkte Schnittstellen zu verschiedenen Datensystemen möglich. Bei Merck werden solche Möglichkeiten zurzeit diskutiert.

Mit Validat ist ein System eingeführt worden, mit dem die steigenden Anforderungen bezüglich der Qualität und des Nachweises für die Validierung von analytischen Methoden besser und effektiver erfüllt werden können. Die Einführung des Systems im regulierten Umfeld war mit einem verhältnismäßig geringen Aufwand möglich.

VALIDAT Hardware Konfiguration



Validat ist bei Merck unter Windows 2000 Server mit Citrix Metaframe installiert, Sicherheit und Skalierbarkeit der Datenablage werden durch einen Oracle-Datenbankserver in einem OpenVMS-Cluster gewährleistet.

einzelnen Komponenten werden Prüfpunkte (Linearität, Präzision etc.) zugeordnet. Der Umfang der Validierung und die Parameter der verschiedenen Prüfverfahren können für jede Validierung individuell festgelegt werden.

Automatische Berichterstellung

Validierungsberichte werden vollständig innerhalb des Systems erstellt, der Export der Berichte in andere textverarbeitende Systeme ist möglich. Validat bietet aber selbst vielfältige Möglichkeiten zur Gestaltung der Validierungsberichte, so dass dies nicht immer benötigt wird. Das Erzeugen des

Textbausteine, Probenanzahl und Auswertungsmethoden geplant. In der Chromatographie kann die Komponentenanzahl variieren. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, eine Validierung auf Basis typischer Komponenten (Hauptkomponenten, Nebenkompone-nten etc.) und mit entsprechenden Prüfumfängen zu erstellen. Der Anwender muss lediglich die Anzahl der entsprechenden Komponenten eingeben, um einen Validierungsplan zu erhalten.

Durch die Verwendung von Validierungsvorlagen wird die Auswertung im Labor deutlich erleichtert. Verschiedene Labore können die

Die Autoren

Dipl.-Chem.-Ing. (FH)
Natalia Schlereth
Rüdiger Lutz, Systemadministrator
bei Merck

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
natalia.schlereth@merck.de
rüdiger.lutz@merck.de
www.merck.de