

HINTERGRUNDBERICHT

Regularienkonformes Labor- und Produktions-Daten Management – pragmatisch und effizient

von Dr. Andreas Jabs, Oliver Thörner und Sascha Henss, Alegri International Group

Der Einsatz moderner Prozessleitsystem-Technik (PLS), die Einführung vernetzter IT-Systeme in den zugehörigen analytischen Laboren und eine damit einhergehende Automation von Produktionsprozessen auf der Basis computergestützter Systeme in der pharmazeutischen Industrie führte neben einer hohen Effizienzsteigerung zu einem drastischen Mehraufwand bei der Computer System Validierung.

Wirtschaftliche Validierungsansätze, die Fokussierung auf das Wesentliche, stehen also nunmehr im Mittelpunkt: „So viel wie nötig – so wenig wie möglich!“

Problemstellung

Pharmahersteller unterliegen strengen Vorschriften und Richtlinien, ohne deren Einhaltung die Wettbewerbsfähigkeit der Unternehmen akut gefährdet ist: FDA, GMP, Anlagen- und Emissionsrecht, SOX etc. Dadurch gewinnen diesbezügliche Compliance-Themen für die betroffenen Firmen immer größere Bedeutung und stellen hohe Anforderungen an die Validierung der IT-Systeme und -Prozesse.

Für die Zulassung pharmazeutischer Produkte auf dem amerikanischen Markt sind die Bestimmungen der FDA (**F**ood and **D**rug **A**dministration) zu erfüllen. Der von der FDA 1997 in Kraft gesetzte „21 CFR part 11, Electronic Records and Electronic Signatures, final rule“ (**C**ode of **F**ederal **R**egulations) regelt den Umgang mit elektronisch erzeugten und gespeicherten Daten verbindlich.

Das bedeutet konkret, dass die IT-Systeme und –Prozesse der beteiligten Unternehmen ebenso wie die automatisierten Prozesse in Labor und Produktion FDA-compliant sein müssen. Für die aus diesen Systemen heraus elektronisch erzeugten und gespeicherten Daten ist die 21 CFR part 11-Compliance notwendig.

Neben der Automation von Produktionsprozessen durch die Prozessleitsystem (PLS)- und Manufacturing Execution System (MES)-Technik spielt die in den Produktionsprozess integrierte Labor- und Analysentechnik auf der Grundlage computergestützter Systeme eine immer größere Rolle. Positiv wirkt sich dies auf Effizienzsteigerung und Kostensenkung aus, jedoch dürfen dabei geschäftskritische Aspekte nicht

unberücksichtigt bleiben: Die mit der Computer System Validierung verbundenen Aufwände steigen stark an. Die Zeit, die für eine vollständige Systemwiederherstellung benötigt wird, ist in den Unternehmen als in hohem Maße geschäftskritisch eingestuft. Ebenso kritisch bewertet wird die Verfügbarkeit von produkt- und chargenbezogenen, FDA relevanten Daten über den gesamten regulatorisch geforderten Zeitraum. Ein effizientes, regularienkonformes Produktions- und Labordatenmanagement muss daher vier Aspekten genügen:

- Die Systeme und die auf ihnen erzeugten und verwalteten Daten müssen validiert und 21 CFR part 11 konform sein.
- Die Validierungsstrategie muss wirtschaftlich und auf das Wesentliche fokussiert sein.
- Für die Verfügbarkeit der 21 CFR part 11 relevanten Daten (produktbezogen, chargenbezogen) muss ein Backup-/Archive-System zur Verfügung stehen.
- Die für schnelle und reibungslose Systemwiederherstellung benötigten Daten müssen ebenfalls in geeigneter Weise verfügbar sein.

Validierungsstrategie – Risikobetrachtung im Mittelpunkt

Im Zentrum aller Validierungsaktivitäten steht die Produktqualität und damit die Patientensicherheit. Daher wurde durch die Behörden in den letzten Jahren bei der Validierung ein besonderer Schwerpunkt auf Produkt- und Prozesskenntnis und deren Analyse gelegt. Daraus abgeleitet wurden Risikomanagement und Risikobetrachtung von der Design Qualification bis zur Stilllegung des Systems als qualitätssichernder Prozess ins Zentrum gerückt. Der im März 2008 veröffentlichte GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice) trägt dieser Entwicklung Rechnung [1,2].

Der Aufbau der Produktions- und Laborsysteme, der Daten- und Records-Management Systeme sowie die Datenströme entscheiden über die Validierungsstrategie und den mit ihr verbundenen Aufwand.

In Abb.1 ist schematisch eine solche Infrastruktur dargestellt. Aus Produktion und Labor werden sämtliche Daten automatisch auf einen Rohdatenserver übertragen. Von diesem aus werden die Daten prozessiert und in ein Laboratory Information Management System (LIMS) geschrieben. In einer solchen Architektur liegen auf den Teilsystemen keine Prozess- und Bewegungsdaten vor. Alle Systeme sind an ein Backup-/Archive-System angeschlossen und müssen validiert sein. Die Qualifizierungs- und Validierungsdokumente sowie sämtliche Life Cycle Dokumente und SOPs (Standard Operation

Procedures) werden in einem ebenfalls validierten Dokumenten Management System (DMS) gehalten, das an das Backup-/Archive-System angeschlossen ist.

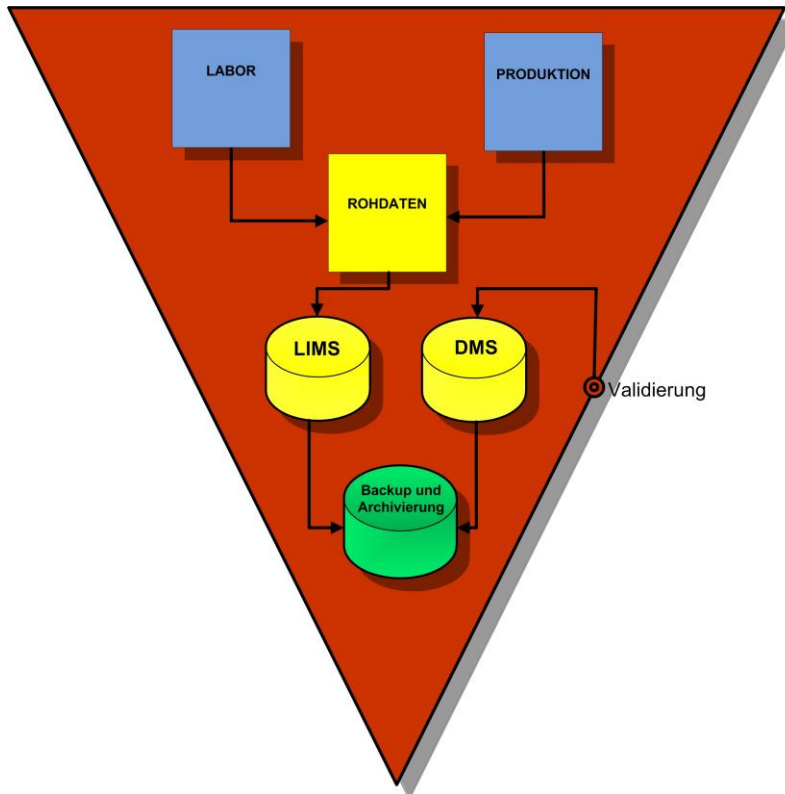


Abb.1:

Schema: Produktion und Labor in der pharmazeutischen Produktion (LIMS=Laboratory Information Management System, DMS=Document Management System)

Alegri International Group

Laborsysteme werden in der Regel nicht beim Kunden entwickelt, sondern gekauft. Nach GAMP 5 besteht hier die Möglichkeit, dem Lieferanten so viel wie möglich an Qualifizierungstätigkeiten zu überlassen. Die Voraussetzung für eine solche Vorgehensweise ist jedoch ein dediziertes Lieferantenmanagement. Ein Lieferantenaudit in der Anfangsphase ist hier nicht ausreichend, sondern eine durchgehende Lieferantenbeurteilung über den gesamten Life Cycle des Produktes notwendig. So stehen nicht mehr der Entwicklungsprozess des Systems, die Erstellung der Systemdokumentation sowie die Durchführung und Dokumentation der Tests im Vordergrund. Abgeleitet aus der Architektur, bei der keine Bewegungs- oder Prozessdaten auf den Produktions- und Laborsystemen vorliegen, sind vielmehr die Schnittstellen zwischen den Laborgeräten, dem Rohdatenserver und dem LIMS sowie die Datenübertragung zwischen den einzelnen Systemen im Fokus der Validierungsaktivitäten.

In PLS/MES sind Computersysteme vollständig integriert und ohne Programmierung im Rahmen einer Entwicklung nicht funktionsfähig. Die Validierungsaktivitäten lassen sich hier in die Qualifizierung der Gesamtanlage integrieren. Validiert werden müssen die Schnittstellen zwischen dem MES, dem Rohdatenserver und dem LIMS sowie die Datenübertragung.

Das Risikomanagement rückt damit ins Zentrum der Validierungsaktivitäten. Über die Risikoanalyse in der Design- und Implementierungsphase hinaus wird dieses zum entscheidenden Bestandteil für den gesamten Lebenszyklus. So wird ein effizientes Change Control-Verfahren ermöglicht, das die Produktqualität im Fokus hat. Werden Änderungen am System als Risiko klassifiziert, sind die folgenden Qualifizierungsaktivitäten mit dem Ziel der Risikominimierung zu steuern.

Zentrales Dokumenten Management

Die Anforderungen an Dokumenten Management Systeme sind in jüngster Zeit enorm gestiegen. Die zu verwaltenden Datenmengen wachsen stetig, Anwenderfreundlichkeit und Kollaborationsfunktionalitäten werden gefordert. Unter anderem geht es um

- die automatische Generierung von .pdf-Dokumenten zur unveränderbaren Langzeitarchivierung,
- die Verlinkung von Dokumenten verschiedener geografischer Standorte in unterschiedlichen Ablageorten,
- eine effiziente Suche nach Dokumenten und Informationen,
- die automatische Erstellung von Dokumentenablagestrukturen auf Basis von projekt- und organisationsbezogenen Vorlagen.

Im Mittelpunkt aber steht die Konformität mit dem FDA-21 CFR part 11.

Es gibt Lösungen, die einfach validierbar diese Anforderungen erfüllen, eine Zusammenführung sämtlicher Qualifizierungs- und Validierungs-Dokumente aus Produktion und Labor kostengünstig ermöglichen und schnell implementierbar sind. Mit 21 CFR part 11-konformen Workflows werden die Dokumente verwaltet. Zudem zeichnen sich diese Lösungen durch eine problemlose Integration in die bestehende Office-Welt des Unternehmens aus. Bereits vorhandene Backend-Systeme wie z.B. SAP, Oracle, Daten aus Mailingsystemen usw. lassen sich einbinden. Die Validierungsprojekte, Projektfortschritt und –status werden übersichtlich in einem Validation-Management-Dashboard dargestellt, fehlende Dokumente und GAPs angezeigt.

Backup-/Archive

Aufgrund der enormen Menge anfallender Daten aus den PLS/MES ist eine sorgfältige Analyse dieser Daten unter zwei Gesichtspunkten zwingend notwendig: Welche Daten sind nach den Vorgaben der Zulassungsbehörden wie lange archivierungspflichtig? Welche Daten werden für eine Systemwiederherstellung im Fall eines Totalverlustes benötigt? [3] Diese Fragen müssen auch für die Laborsysteme und das Dokumenten Management System beantwortet werden.

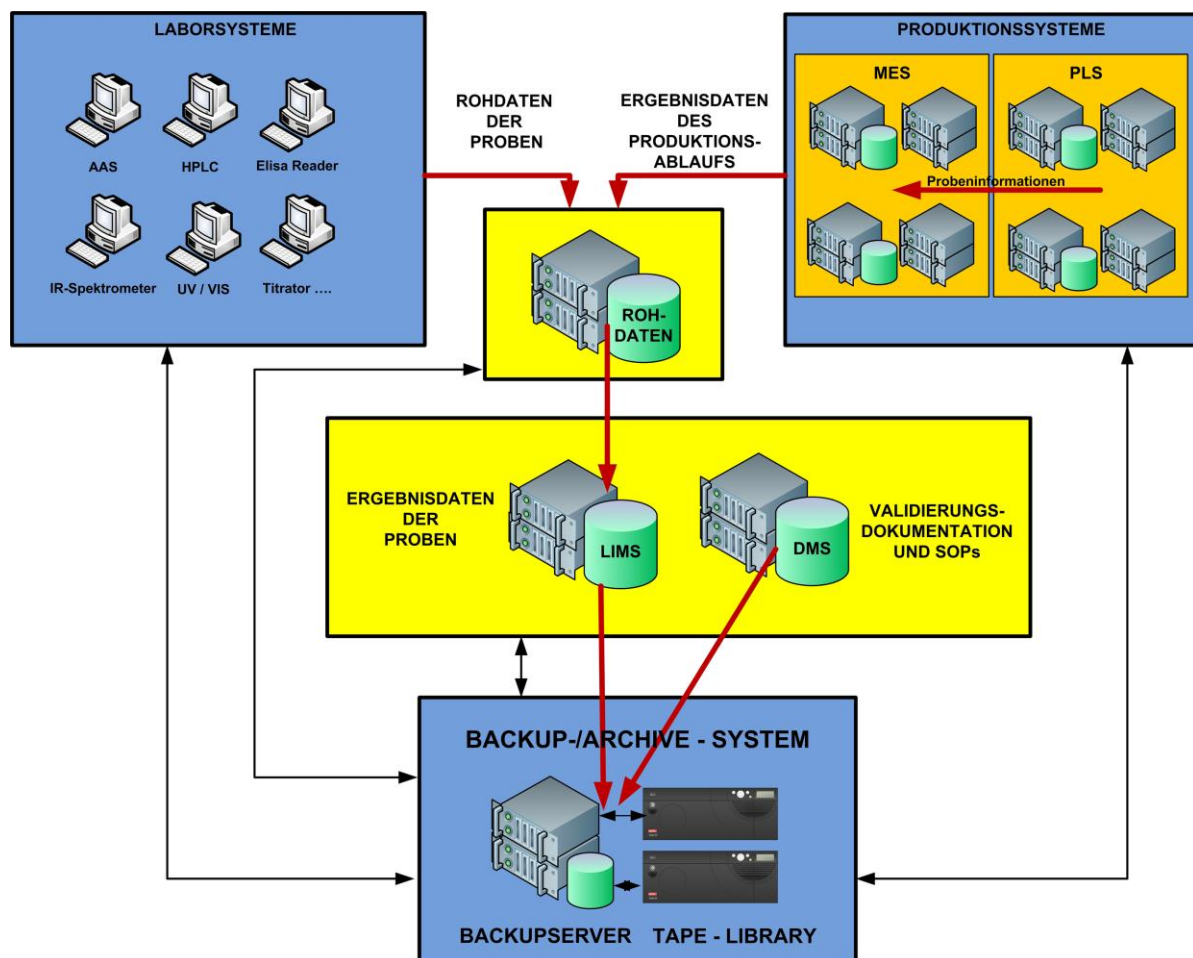


Abb.2:

Datenströme: die roten Pfeile markieren FDA-relevante Daten, die schwarzen Pfeile markieren Systemsicherungen und Images

(AAS: Atomic Absorption Spectroscopy, HPLC: High Performance Liquid Chromatography, IR: Infra red, UV/VIS: Ultraviolet/Visible)

Alegri International Group

Für die Übertragung der Bewegungsdaten aus den unterschiedlichen Bereichen auf den Rohdatenserver empfiehlt sich ein „agentless“-Ansatz. Dies ist in der Heterogenität der Systeme und den Anforderungen an eine bestehende Gewährleistung begründet [3].

Die Erstellung und Sicherung der Systemimages sollte, definiert über Prozesse und SOPs, technologisch unterstützt werden. Sind diese qualifiziert und validiert, wird der Validierungsaufwand im Fall einer notwendigen Systemwiederherstellung oder eines „Fall back“-Szenarios reduziert.

So ist ein regularienkonformes Labor- und Produktions-Daten Management zügig, pragmatisch und effizient realisierbar.

Literatur

- [1] GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice)
www.ispe.org
- [2] GAMP 5 – Computersystem-Validierung in neuem Gewand
Friedericke Gottschalk, Hartmut Hensel, GMP Journal, 10/2009
- [3] Prozessleitsystem- und Produktionsdaten in der Pharmaproduktion
Andreas Jabs und Oliver Thörner, Pharm. Ind. 71, Nr. 3, 418-422

Die Autoren

Dr. Andreas Jabs ist Principal Consultant beim Management- und Technologie-Beratungsunternehmen Alegri International Group. Seit vielen Jahren ist er tätig im IT-Consulting mit den Schwerpunkten Pharma und Chemie in Zusammenarbeit mit internationalen Großunternehmen.

Oliver Thörner ist Senior Consultant beim Management- und Technologie-Beratungsunternehmen Alegri International Group. Seit langem ist er tätig im IT-Consulting mit den Schwerpunkten Pharma und Chemie.

Sascha Henss ist Senior Consultant beim Management- und Technologie-Beratungsunternehmen Alegri International Group. Seit langem ist er tätig im IT-Consulting mit dem Schwerpunkt validierter Betrieb von Laborinfrastrukturen.

Über Alegri International Group

Alegri International ist ein führendes IT-Beratungsunternehmen im Bereich aller Microsoft-Produkte (ohne ERP). Durch diese Spezialisierung ist Alegri einer der wenigen Consulting-Partner von Microsoft, der das Zusammenspiel der Applikationen beherrscht: von der Strategischen Planung, Einführung u. Installation bis zum Betrieb der Umgebungen: SharePoint, Search, Dynamics CRM, Lync, Duet, System Center, Cloud Services, .Net, etc.

Alegri International beschäftigt rund 150 Mitarbeiter in den Hauptgeschäftsstellen München, Stuttgart, Frankfurt/M., Köln, London, Zürich und Wien. www.alegri.eu

Ihr Ansprechpartner

Alegri International Service GmbH
Dr. Susanne Knabe
Innsbrucker Ring 15
D - 81673 München
T.: +49 (0)89 – 666107-0
F.: +49 (0)700 – 0000 2581
E: susanne.knabe@alegri.de