

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 Benutzerseite | 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 Geräteterstellers | 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 Methodenvalidierung | 98 |
| 11.3 | Parameter für die Methodenvalidierung | 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 |