

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 Geräteherstellers	81
10	Installation und Betrieb	85
10.1	Vorbereitung für die Installation	85
10.2	Installation	86
10.3	Das Geräte-logbuch	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