

# Software-Unterstützung für die Herstellung

## Hinweise zur praxisorientierten Validierung

Apotheke

19.01.2022 | Dr. Jürgen Babl



# Warum EDV-gestützte Herstellung

- Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) §7 und §8 fordert **schriftliche Herstellungsanweisung:**
  - Ausgangsstoffe, Pripärpackmittel, Mengen, Chargen
  - Arbeitsplatzvorbereitung
  - Arbeitsschritte, Inprozesskontrollen
  - Kennzeichnung, Verfalldatum, Lagerungsbedingungen
  - Freigabe zum Inverkehrbringen
- **Dokumentation** aller Daten während der Herstellung
- **Kontrolle aller Parameter (Vieraugenprinzip)** mit freigebender Bestätigung durch Apotheker

- **Mögliche Fehlerquellen / Risiken bei der Herstellung:**
  - Falsche Haltbarkeit ( cave: Fertigarzneimittel verkürzen)
  - Aktivität des Rohstoffes nicht berücksichtigt. (IE)
  - Verfallener Rohstoff
  - Rechenfehler bei wechselnden Ansatzgröße
  - Falscher Rohstoff durch ähnlich Bezeichnung (anderes Salz bzw. Hydrat)
    - reine Dokumentation der Rohstoff-Charge reicht nicht
    - Kontrolle ob Charge dem Rohstoff entspricht
- Bei Rezeptur ist keine, bei Defektur nur eingeschränkte analytische Endfreigabe möglich.

# Warum EDV-gestützte Herstellung

- Plausibilitätsprüfung:
  - wo verschriftlichen dieser mit:
  - Literatur
  - Revisionsmanagement
- Schnittstelle zur Materialwirtschaft
  - Manuelles Buchen von 0,5g Natriumchlorid betriebswirtschaftlich sinnvoll?

# Rechtliche Grundlage: EG-GMP-Leitfaden LMU KLINIKUM

## Annex 11

- Computergestützte Systeme als Bestandteil von GMP-pflichtigen Vorgängen
- Kombination aus Software und Hardware
- Anwendung **sollten validiert** sein
- IT-Infrastruktur sollte qualifiziert sein
- Wird manuelle Tätigkeit durch computergestütztes System ersetzt, darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen
  - Produktqualität
  - Prozesskontrolle
  - Qualitätssicherung

- PI 011-3: Good Practices For Computerized Systems In Regulated “GXP” Environments (PIC/S 2007)
- Guidance for Industry: Part 11 - Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application (FDA)
- Aide-mémoire: Überwachung computergestützter Systeme [07121202] (ZLG, 2012)
- GAMP-5-Leitfaden „A Risk-Based Approach to Compliant GXP Computerized Systems“ pragmatischer Ansatz (ISPE , 2008)
- GXP: X= **M**anufacturing; **L**aboratory; **D**istribution; **C**linic; **P**armacovigilance

## Software Kategorien

Kategorie	Bezeichnung	Beispiele
<b>1</b>	Infrastruktur Software	Netzwerk, Vieren-Scanner
<b>2</b>	-leer-	
<b>3</b>	Nicht konfigurierte Software	Office-Programme, Waagendruckprogramme
<b>4</b>	Konfigurierte Software	Herstellungs-Programme, Reinraum-Überwachung, Zenzy, Cato, TPN-Programme
<b>5</b>	Maßgeschneiderte Kundenapplikationen	(Selbst-)Programmierte Speziallösungen

## Risikobasierter Ansatz GAMP 5

**GXP-Risiko-Einschätzung** in Bezug auf **Patientensicherheit**, Prozessüberwachung und Datenintegrität beim **aktuelle Prozessschritt**

	<b>GXP-Risiko</b>
<b>Nicht</b> GXP-relevant, auch nicht in folgenden Prozessen.	<b>1</b>
<b>Nicht</b> GXP-relevant, <b>könnte</b> in folgenden Prozessen eine GXP-Relevanz bekommen	<b>2</b>
<b>Direkt</b> GXP-relevant, Fehler werden in folgenden Prozessen <b>überwacht</b> und können <b>korrigiert</b>	<b>3</b>
<b>Direkt</b> GXP-relevant, Fehler werden in folgenden Prozessen <b>überwacht</b>	<b>4</b>
<b>Direkt</b> GXP-relevant, Fehler werden <b>nicht</b> in folgenden Prozessen <b>überwacht</b>	<b>5</b>

# Risikobasierter Ansatz GAMP 5

## Berechnung der Risikoprioritätszahl

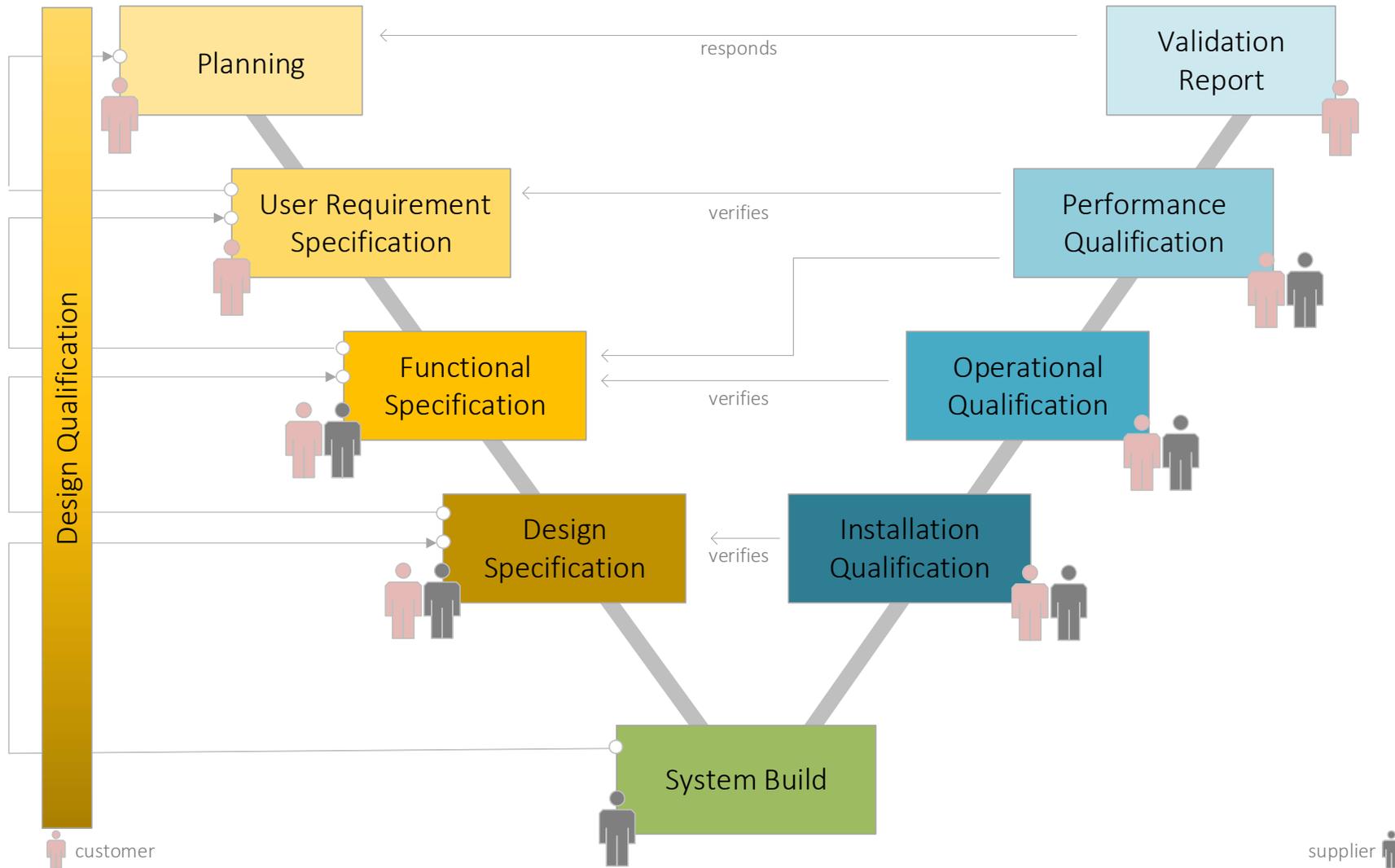
**RPZ = GAMP5-Kategorie x GXP-Relevanz**

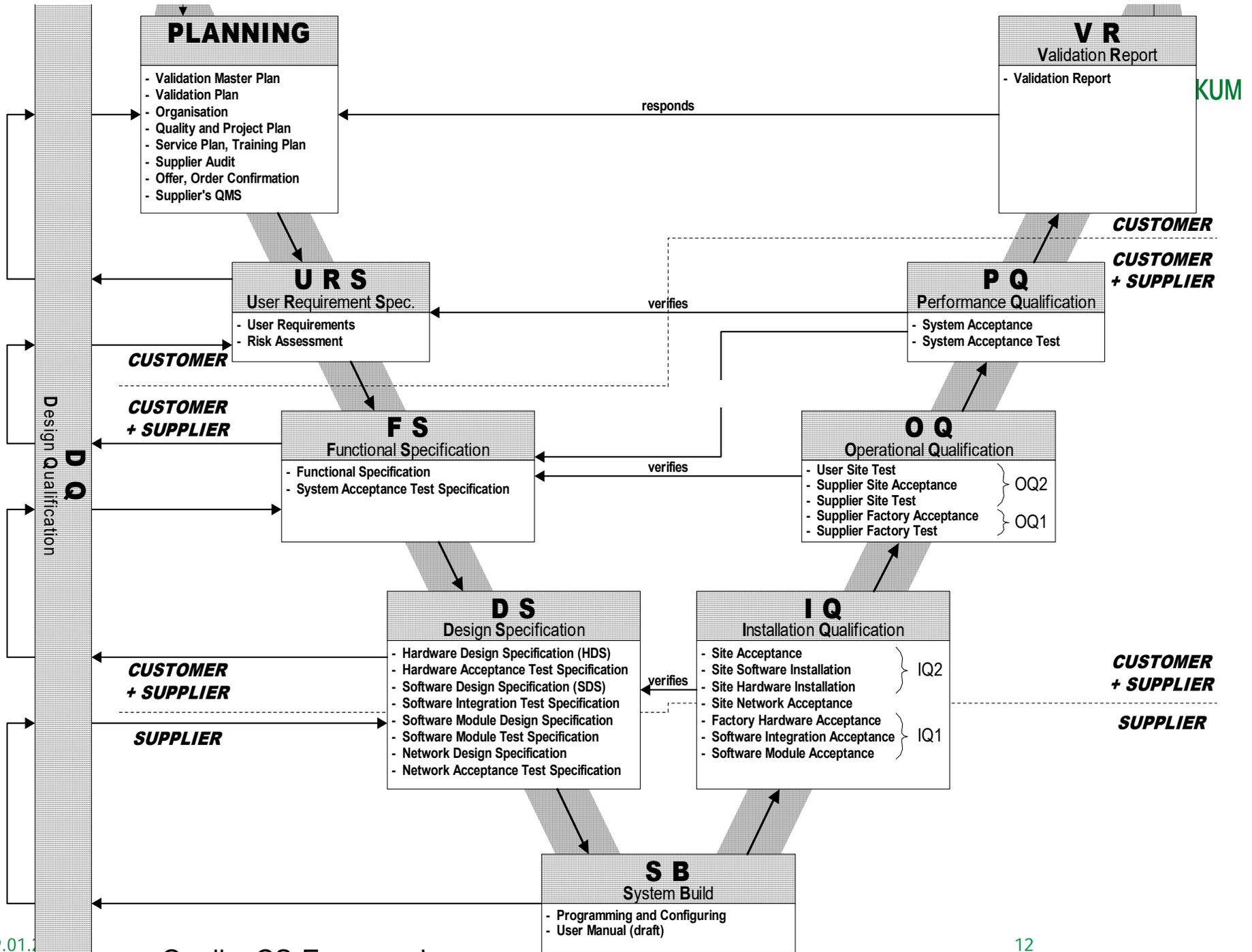
GxP-Relevanz	5	5		15	20	25
	4	4		12	16	20
	3	3		9	12	15
	2	2		6	8	10
	1	1		3	4	5
		1		3	4	5
		GAMP 5 Kategorie				

## Bewertung der Priorität und Maßnahmen

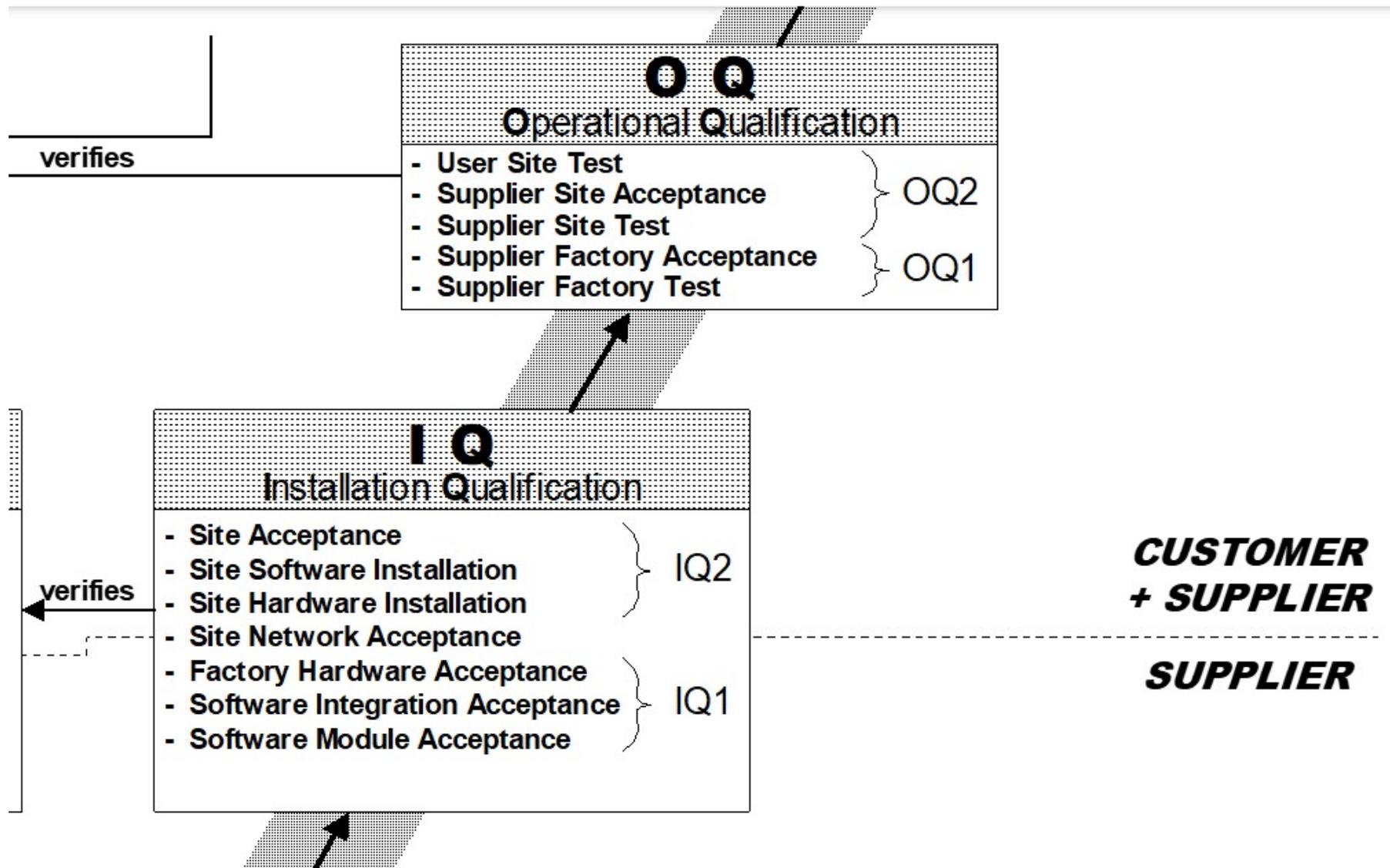
- **RPZ > 15** Maßnahme zur Reduzierung des Risikos und Validierung des Prozessschritts notwendig.
- **15 > RPZ > 5:** Maßnahme zur Reduzierung des Risikos und Validierung der Prozessschritts empfohlen
- **5 > RPZ:** Maßnahme zur Reduzierung des Risikos ausreichend, keine Validierung notwendig

# Software Entwicklung und Qualifizierung V-Modell

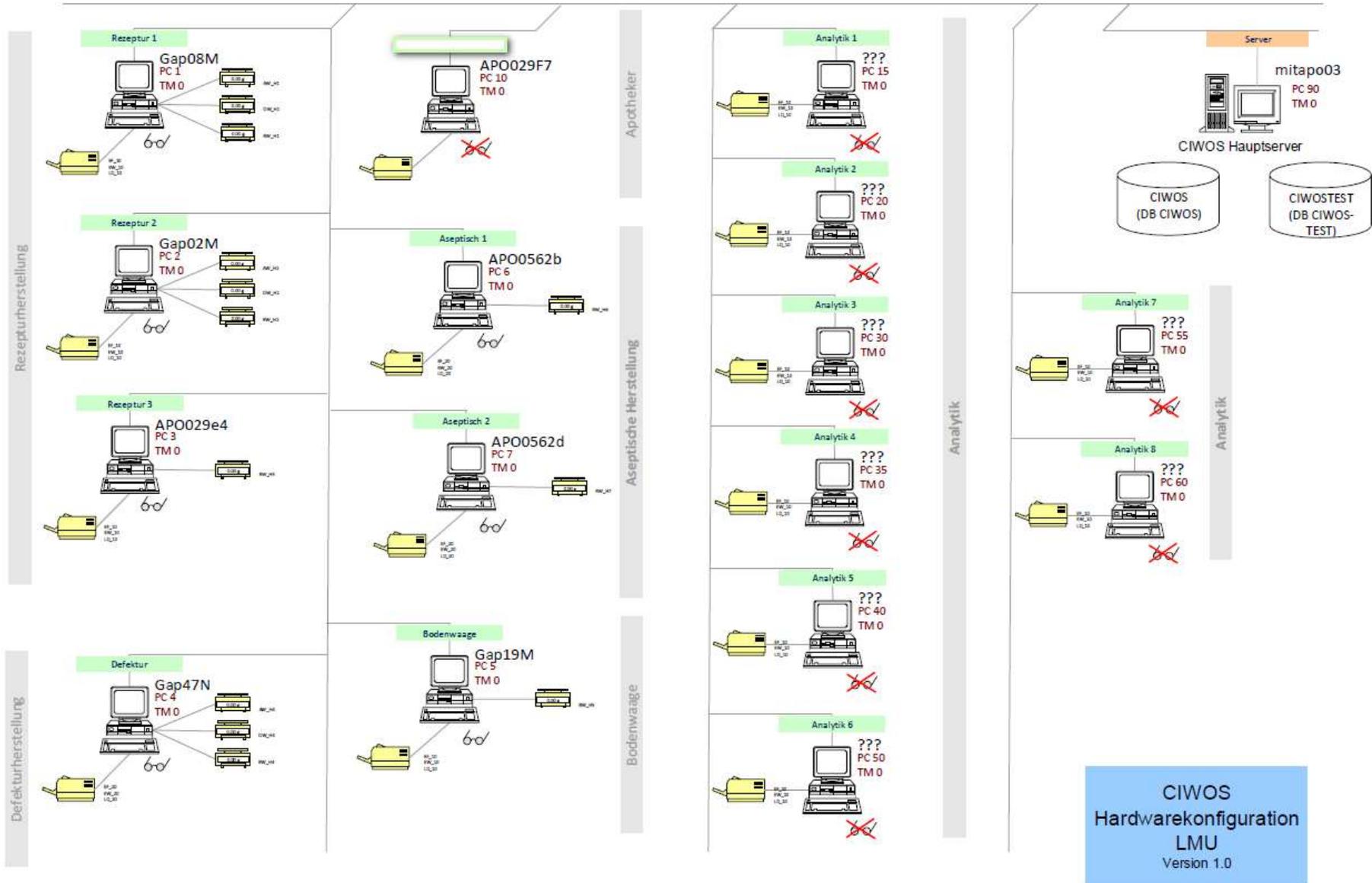




# Software Entwicklung und Qualifizierung



# Beispiel IQ Systemübersicht



# Beispiel IQ Konfiguration

<b>PMT</b>	<b>INSTALLATION QUALIFICATION</b>	Page 34 of 44
Document:	Installation Qualification	Document No: 2.1 IQ 10281-01 Rev1.0
Project:	Facility Monitoring System at Apotheke LMU Großhadern	Revision: 1.0

## 7.13 TSI Particle Counter Buffer Configuration

Test Reference: FMS/IQ/10

Performed by: Braun

Run Number: 1

### Pre-Requisite

The system must be built, operational and available for inspection.

### Objective

To verify that the buffering feature for all particle counters connected to the monitoring system is configured as specified.

### Test Procedure

1. On the system computers, within the FMS configuration go to Sample point Configuration and verify that the buffering parameters are set according to the Configuration Statement.

Sample Point Name	Enable Buffer Download	Buffer Size	Result (Pass/Fail/Refer)	Initials/Date
TPN_LAF_F_kPMT	Yes ✓	60 ✓	Pass	12. APR. 2018 <i>Braun</i>
TPN_LAF_E_kPMT	Yes ✓	60 ✓	Pass	12. APR. 2018 <i>Braun</i>
TPN_LAF_I_kPMT	Yes ✓	60 ✓	Pass	12. APR. 2018 <i>Braun</i>
TPN_LAF_G_kPMT	Yes ✓	60 ✓	Pass	12. APR. 2018 <i>Braun</i>
Steril_LAF_H_kPMT	Yes ✓	60 ✓	Pass	12. APR. 2018 <i>Braun</i>

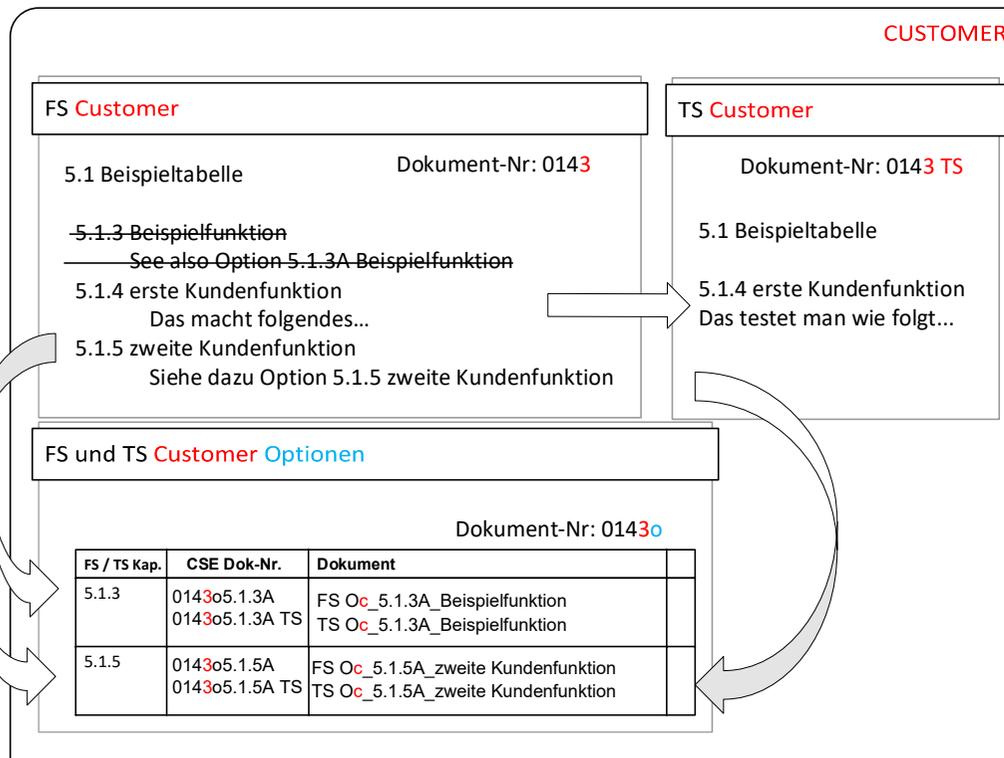
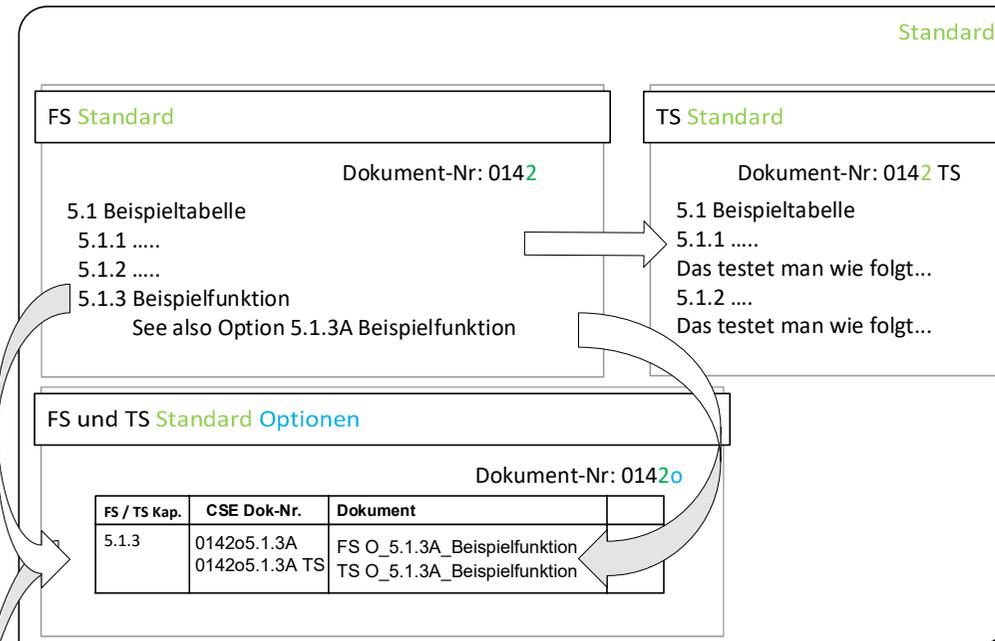
# Testaufbau OQ

Standard-Funktion

FS=Funktions-  
spezifikation

TS=Testspezifikation

Kunden-Sonder-  
Funktion



KLINIKUM

- Beispiel für OQ des Standard-CIWOS-Systems durch Lieferanten: Wägefunktion

12.3.7.	Tolerance .....	92
	Test-No: 0142.40 –Tolerance.....	92
12.3.7.1.	Relative preparation item tolerance .....	93
	Test-No: 0142.41 –Relative preparation item tolerance.....	93
12.3.7.2.	Absolute preparation item tolerance .....	94
	Test-No: 0142.42 –Absolute preparation item tolerance (Test is an Option) .....	94
12.3.7.3.	Scale tolerance .....	94
	Test-No: 0142.43 –Relative scale tolerance (This test is an Option).....	94
	Test-No: 0142.44–Absolute scale tolerance (This test is an Option).....	94
12.3.7.4.	Without Tolerance .....	95
12.4.	Preparation function.....	95
12.4.1.	Procedure .....	95
	Tables for the following test scripts .....	95
12.4.1.1.	Variant 1: From one source container into one target container .....	97
	Test-No: 0142.45 – Variant 1: From one source container into one target container .....	97
12.4.1.2.	Variant 2: from several source containers into one target container .....	98
	Test-No: 0142.46 – Variant 2: from several source containers into one target container .....	98
12.4.1.3.	Variant 3: from one source container into several target containers .....	99
	Test-No: 0142.47 – Variant 3: from one source container into several target containers .....	99
12.4.1.4.	Variant 4: from several source containers into several target containers.....	99
	Test-No: 0142.48 – Variant 4: from several source containers into several target containers .....	99

Quelle: CS-Engeneering

# Nutzung der Standard-Lieferantendokumentation

- **FAT** Factory Acceptance Test bei Lieferant
- **SAT**: Side Acceptance Test beim/durch Kunden

Doc no 0142TS	Standard CIWOS	Test Specification
---------------	----------------	--------------------

Test-No	Title	FAT	Option	SAT
0142.34	Preparation item selection	X		—
0142.35	Safety instructions	X		—
0142.36	Select scale and zero	X		—
0142.37	Tare target container	X		—
0142.38	Identify source container	X		—
0142.39	Potency conversion	X		—
0142.40	Tolerance	X		—
0142.41	Relative preparation item tolerance	X		—
0142.42	Absolute preparation item tolerance	X		—
0142.43	Relative scale tolerance	X		—
0142.44	Absolute scale tolerance	X		—
0142.45	Variant 1: From one source container into one target container	X		—
0142.46	Variant 2: from several source containers into one target container	X		—
0142.47	Variant 3: from one source container into several target containers	X		—
0142.48	Variant 4: from several source containers into several target containers	X		—

## **GAMP5: Lieferante-Qualifizierung ist wichtig** IKUM

- Validierung nur der GXP-relevanten Prozesse, die nicht schon vom Lieferanten validiert wurden.
- Tests sollen nicht unnötig dupliziert werden, insbesondere dann nicht, wenn der Lieferant ein gutes Testmanagement nachweist. Protokolle oder Liste der von Lieferanten durchgeführten Tests sollen abgefragt werden
- Qualitätssicherungsmaßnahmen (QMS) des Lieferanten abfragen
- Lieferantenaudit, z. Bsp. mit einem Auditfragebogen

# Lieferanten-Auditfragebogen

- Zertifiziertes QMS?
- Konformität mit GXP-Standards?
- Liegt Risikobeurteilung des Systems vor?
- Unterlieferanten-Auditierung?
- Pflichtenheft / Lastenheft ?
- Durchführung der Tests gemäß genehmigter Testpläne und Testspezifikationen?
- Wird die kommerzielle Freigabe für Kunden gemäß formeller Prozesse durchgeführt?
- Überlassung der Standard IQ und OQ Listen bzw. Protokolle?
- Unterstützung und Instandhaltung des Systems?
- Geplante Stilllegung des Systems möglich?

# Beispiel für Risikoermittlung und Qualifizierung

## Manueller Wägevorgang mit Herstellungsprogramm

- Wiegen direkt GMP relevant, ohne Überwachung: Risiko 5
  - > Sekond Look
  - > Überwachung mit konfigurierbaren Herstellungsprogramm: Kategorie 4
- $RPZ = 5 \times 4 = 20$
- Validierung des Wägeschritts durch einen Test notwendig
- Für Herstellungsprogramm ist Wägeschrittüberwachung eine Standardfunktion->
- Validierung durch Softwarehersteller im FAT
- Anwender: IQ-Waage richtig angeschlossen
  - PQ- einen Wägeschritt in Testlauf mit einbauen (kann man damit arbeiten?)

# Beispiel IQ Waagen-Parameter

Identifikation	
Geräte-Nr.	AW_H2
Geräte-Typ	Waage
Geräte-Treiber	Mettler.Seriell
Geräte-Name	AnalyseH2
Geräte-Bezeichnung	Mettler AB 204
Geräte-Klasse	1
Status	Frei

Kommunikation	
Timeout [s]	10
Waagen Test	Ja
Wartezeit AutoSend [ms]	500
Wartezeit Gerät (Warnung) [s]	1
Wartezeit Befehl [ms]	750
Port-Typ	Seriell
Port-Nr.	3
Waagen-ID Nr.	0

Seriell	
Baudrate	9600 Baud
Parität	Keine
Anzahl Datenbit	8
Anzahl Stopbit	1
Flusssteuerung	Kein

Waage	
Präzision der Waage	3
Toleranz-Art	Absolut (in Geräte-ME/1000)
Einheit	g

Wägebereich 1	
Bereichsminimum 1	0.009000
Bereichsmaximum 1	210.000000
Untere Bereichstoleranz 1	1.000
Obere Bereichstoleranz 1	1.000

# Beispiel IQ Waagen-Test

CIWOS-Terminal Gerät testen

## Waagen Test

Waage : AnalyseH2



### Aktion

Istgewicht

**+0.0000g**

209.9990 g

210.0000 g

210.0010 g

Geräte-Nr. **AW\_H2**  
Geräte-Typ **Waage**  
Geräte-Treiber **Mettler.Seriell**  
Geräte-Name **AnalyseH2**  
Geräte-Bezeichnung **Mettler AB 204**  
Serie-Nr.

F1  
ZURÜCK

F6  
NULLSTELLEN

F7  
TARIEREN

F8  
WIEGEN

# Beispiel für Performance-Qualifikation durch Anwender bei Herstellungsprogramm

## Testscenarien Reports erzeugen

### 1.1.1 Testfall: Einen Report über eine Rohstoff-Charge erzeugen

#### 1.1.1.1 Ihre Ausgangssituation

- Der Rohstoff Hydrochlorothiazid Ph.Eur. mit der Charge Test123 wurde vom Lieferanten wegen Qualitätsmängeln zurückgerufen.

#### 1.1.1.2 Ihre Aufgabenstellung

- Sie loggen sich am System „CIWOS“ ein.
- Sie erstellen einen Report, in welchen Herstellungen die Charge Test123 von Hydrochlorothiazid verwendet wurde, um diese zurückzurufen.

#### 1.1.1.3 Erwartetes Ergebnis

- Der Report wird erstellt, in diesem werden alle drei Herstellungen, in denen die Charge verwendet wurden, angezeigt

#### 1.1.1.4 Ihr aktuelles Arbeitsergebnis

- erwartungskonform

- Ihre Logindaten:

Apotheker	Login-Daten
Apotheker PC1	Benutzername: Apo1 Kennwort: apo123

TestszENARIO	Apotheker1	
Testfall:	Bearbeitungsdauer	120 sec
	Hilfestellung erforderlich?	nein
	Ergebnis vollständig erzielt?	ja
	Ergebnis korrekt erzielt?	ja

# EDV-Herstellungsprogramm Rezepturarbeitsplatz



# Praktische Beispiele zur Risiko-Reduzierung NIKUM

## ▪ Gefahrenhinweise bei Rohstoffen

### Sicherheitsanweisungen

Bitte folgen Sie den Anweisungen genau



Produkt **Ethanol 96% V/V rein**

Lager-Charge		
Gehalt [%]		%
Lagermenge		
Sollgewicht	90.140000	g
Istgewicht	0.000000	g

Produkt-Bezeichnung	Phenollösung 54,6% (ethanolisch) z.Tumorbehandlung 20ml
Vorschriften-Nr.	A101117000002
Auftrags-Nr.	A20101117-06
Chargen-Nr.	A20101117-06
Positions-Nr.	6504

R-Sätze	<b>Leichtentzündlich</b>
S-Sätze	<b>Behälter dicht geschlossen halten</b> <b>Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen</b>



# Warnmeldungen bei Verfalldatum und falscher Charge zu Rohstoff



**Charge begrenzt Verfalldatum**  
Mit OK bestätigen



**Fehlermeldung**  
Rohstoffcharge über Verfalldatum, bitte neue Rohstoffcharge verwenden



**Fehlermeldung**  
Ungültiger Barcode

# Wägebereichsdefinition, es werden nur zulässige Waagen freigeschaltet

<b>Identifikation</b> 	
Geräte-Nr.	<input type="text" value="AW_H1"/>
Geräte-Typ	<input type="text" value="Waage"/>
Geräte-Treiber	<input type="text" value="Mettler.Seriell"/>
Geräte-Name	<input type="text" value="AnalyseH1"/>
Geräte-Bezeichnung	<input type="text" value="Mettler AG204"/>
Geräte-Klasse	<input type="text" value="1"/>
Status	<input type="text" value="Frei"/>
<b>Kommunikation</b> 	
<b>Seriell</b> 	
<b>Waage</b> 	
<b>Wägebereich 1</b> 	
Bereichsminimum 1	<input type="text" value="0.010000"/>
Bereichsmaximum 1	<input type="text" value="210.000000"/>
Untere Bereichstoleranz 1	<input type="text" value="1.000"/>
Obere Bereichstoleranz 1	<input type="text" value="1.000"/>

# Wägevorgang mit Anzeige der Toleranzbereiche

## Wägen

Geben Sie Material ins Zielgebände



Produkt

**Dextran 500**

Lager-Charge	AR071010418
Gehalt [%]	100.00 %
Lagermenge	5000.000000 g
Sollmenge	300.000000 g
Bereits bezogen	0.000000 g

Produkt-Bezeichnung	Hornhautnährmedium II mit Dextran 100ml STERIL
Vorschriften-Nr.	A101111000001
Auftrags-Nr.	A20101111-04
Chargen-Nr.	A20101111-04
Positions-Nr.	6435

Rest-Soll

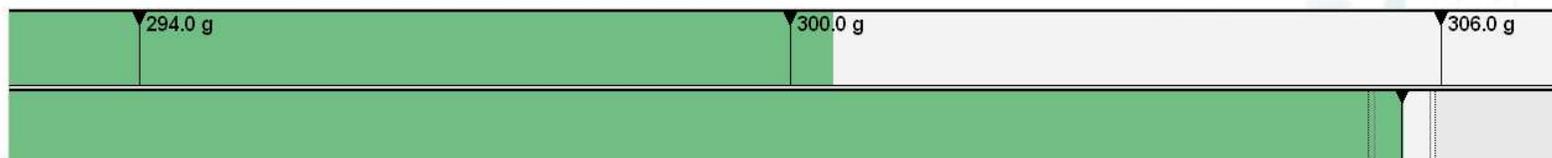
**300.0g**

Istgewicht

**300.4g**

Waage: DefekturH7 (DW\_H7)

Tara: 1319.5g



F1  
**ZURÜCK**

F5  
**QUELLE LEER**

F6  
**ZIEL VOLL**

F7  
**Q.LEER/Z.VOLL**

F8  
**ERLEDIGT**

# Formel zur Berechnung eines Zuschlages bei Kapselherstellung mit Tabletten

UM

- ▼  R Ramipril 1,0mg Kps · 100.000000 Stk · A200529000002
  - ▼  P Ramipril Tbl. 5mg · Stückzahlerfassung · 10 22 St
    - I Selbstschutz: Abzug+Handschuhe · A0038 · 0
    - I Arbeitsplatzvorbereitung · A0232 · 1
    - I Kapselmaschine Gr.3 überprüfen · A0359 · 5
    - I Etikett PDF · A0348 · 10
  - ▼  P Tabletten-Stückzahl ausgewogen (gav.) · Quantum-Satis · 15
    - I Tabletten Stückzahl auswiegen · A0353 · 0
  - ▼  P Tabletten-zermösertes Pulver Sollwert (gav.) · Wägung · 20
    - I Tabletten feines Pulver wiegen · A0354 · 0

Position 28732

# Formel zur Berechnung eines Zuschlages bei Kapselherstellung mit Tabletten

Kompaktinformationen	
Positions-Art	Wägung
Operation	20
Material Beschreibung	Tabletten-zermösertes Pulver Sollwert (gav.)
Material-Nr	AP100820003
Material-Version	0000
Soll-Gewicht	1.111111
Einheit	g
Formel	$TARGETQTY = ((20/22)*NET[28723])*1.05$
Untere Toleranz	98.00
Obere Toleranz	102.00
Waagen-Klasse	1
<u>Positions-Nr</u>	28724

# Analytik Prüfung und Freigabe

Vorschriften (Prüfungen) | Aufträge (Prüfungen) | Chargen (Prüfungen)

Vorschriften (Prüfungen)

Positionen - Instruktionen: Kurz-Bezeichnung - Instruktions-Nr. - Folge-Nummer

1 / 1 / 1

Filtertext eingeben

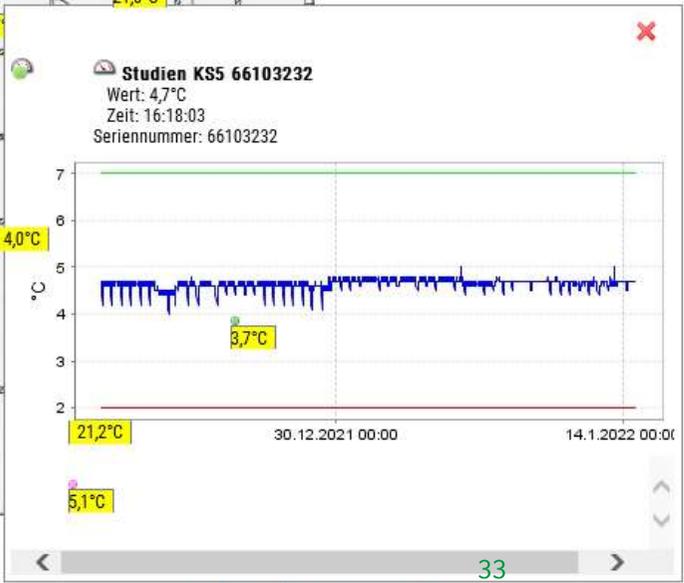
- ✓ [R] Melatonin 1mg/ml Lösung 50ml - P190430000001
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 0
    - [I] Probenahme - P0286 - 0
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 10
    - [I] Verpackung - Etikett (Prüfung) - P0289
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 20
    - [I] Aussehen Lösung (Prüfung) - P0270 - 0
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 30
    - [I] pH Wert (Prüfung) - P0101 - 0
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 50
    - [I] UV-Spektrum (Prüfung) - P0272 - 20
  - ▼ [P] Prozessschritt - Prozess-Schritt - 60
    - [I] Kommentar zur Prüfung - P0252 - 0

**Identifikation**

Positions-Nr	31205
Folge-Nummer	20
Instruktions-Nr.	P0272
Version	0000
Kurz-Bezeichnung	UV-Spektrum (Prüfung)
Bezeichnung	UV-Spektrum: 1000,0 µL Melatonin-Lösung 1 mg/ml werden mit einer Eppendorf-Pipette in einen 50,0 mL Meßkolben überführt und mit HCl 0,1N ad 50,0 mL verdünnt. Im UV-Spektrometer wird die Absorption bei 300 nm gemessen, diese liegt zwischen 0,349 und 0,426 (100% = 0,3874)
Ergänzende Dokumentation	
Bestätigungs-Art	Auf Wert prüfen
Instruktions-Ausführung	Vor
Kontrolltyp	Produktion
Zurückstellen erlaubt	Ja
Vorgabewert / Gerätefunktion	0.349-0.426
Kommentar erforderlich	Nein

- STARTSEITE
- DATENQUELLEN
- BENUTZER
- SONSTIGES
- ANSICHTEN
- ALARME

## Temperaturüberwachungsprogramm



# Partikel- über- wachungs- programm

FMS Client Client

Client Node Windows Help

Configured

MITSCADA

Steril_LAF_H_kPMT	Steril_LAF_H_kPMT_M3
0.5 : 0 C/cuft	0.5 : 0 C/m3
TPN_LAF_E_kPMT	TPN_LAF_E_kPMT_M3
0.5 : 0 C/cuft	0.5 : 0 C/m3
TPN_LAF_F_kPMT	TPN_LAF_F_kPMT_M3
0.5 : 0 C/cuft	0.5 : 0 C/m3

Units Status

- LAF\_A
- LAF\_A\_HistoricUnit
- LAF\_E
- LAF\_F
- LAF\_G
- LAF\_H
- LAF\_I

TPN\_LAF\_F\_kPMT Acknowledge Alarms for TPN\_LAF\_F\_kPMT on MITSCADA

Date/Time	Message
14-01-2022 11:20:54	0.5 151; UpperAlarm 100;5.0 1; UpperAlarm 1; Started Alarming
14-01-2022 11:23:54	Alarm Acknowledge

Reason: Reinigung nach Herstellung  
Reinigung  
Testalarm für Validierung

User: jbabl

Password: .....

Ok Cancel

Local

19.01.2022

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

- Es liegen keine Interessenskonflikte vor