

# LIMS – Einsatz in pharmazeutischen Labors

## Randbedingungen für behörden-konformen Betrieb



Rainer Jonak

**Der Einsatz von Software, die mit der Herstellung von Pharmaprodukten verbunden ist, unterliegt besonderen Anforderungen, die primär durch Regulierungsbehörden vorgegeben werden. Ziel dabei ist, eine hohe Qualität bei der Produktion der Pharmazeutika sicherzustellen, um den Anwender vor Schaden zu bewahren. Gerade Laborinformations- und Managementsysteme (LIMS) haben in der Kette der EDV-Systeme eines Pharmaunternehmens eine hohe Relevanz bezüglich der Produktqualität und müssen daher in besonderem Maße auf die Anforderungen vorbereitet sein.**



### LIMS im Pharmalabor

Die Einsatzgebiete von Laborinformations- und Managementsystemen im pharmazeutischen Bereich haben eine große Bandbreite. Während früher der Schwerpunkt auf klassischer Qualitätskontrolle lag, dehnt sich der Anwendungsbereich von LIMS inzwischen auf nahezu alle Gebiete des Produktlebenszyklus eines Pharmazeutikas aus. Dazu gehört beispielsweise der Einsatz in der pharmazeutischen Entwicklung, die Begleitung toxikologischer und klinischer Studien von Prüfpräparaten, die Qualitätskontrolle für Ausgangsstoffe, Zwischen- und Bulkprodukte, bis hin zu Fertigwaren und Packmitteln. Aber auch spezielle Anwendungsgebiete wie Stabilitätsprüfung, Mikrobiologie, high-throughput screening oder Gentechnik sind abzudecken. Diese große Bandbreite zeigt, dass moderne LIMS für den

Pharmabereich einen enormen Funktionsumfang besitzen müssen, um jedem Anwendungsfall gerecht zu werden. In der Praxis findet man daher durchaus Situationen vor, dass mehrere spezialisierte LIMS zum Einsatz kommen, um die gegebenen Anforderungen abzudecken. Dies liegt auch darin begründet, dass nicht in allen Lebensphasen eines Pharmaproduktes die gleichen Richtlinien seitens der Regulierungsbehörden einzuhalten sind und somit die Ausprägung der Funktionalität variiert. Gemeinsam ist jedoch allen Laborbereichen, dass das eingesetzte LIMS Unterstützung bei den Laborprozessen und der Dokumentation bieten soll, um so die eigene Effizienz zu steigern und um Zeit wie auch Kosten einzusparen. Aus der Vielzahl der LIMS-Funktionen ist im folgenden das Minimum herausgegriffen, das ein LIMS ausmacht:

- Stammdatenpflege und Prüfplanung

- Registrierung von Aufträgen und Proben
- Festlegung des Prüfumfanges
- Aufgabenverteilung auf Labors und Arbeitsplätze
- Ergebniserfassung und Auswertung
- Beurteilungs- und Freigabefunktionen
- Berichtswesen mit Zertifikaten und Auswertungen
- Sichere Datenspeicherung in einem Datenbanksystem

### Einführung eines LIMS

Softwareanwendungen, die qualitätsrelevante Daten von Arzneimitteln verarbeiten, müssen mit Sorgfalt ausgewählt und betrieben werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb eine Vielzahl an Vorgaben zu beachten, die aus Regelwerken wie der Pharmabetriebsverordnung, dem GMP- (good manufacturing practice) und GAMP-Leitfaden

(good automated manufacturing practice) sowie seit 1997 auch der FDA Richtlinie 21 CFR part 11 zu entnehmen sind [1,2]. Durch mehr oder weniger klare Vorgaben dieser Regelwerke ist daher auch der Einsatz eines LIMS als Bestandteil eines firmeneigenen Qualitätssicherungssystems definiert. Bereits die Einführung eines LIMS sollte einem klar strukturierten Schema folgen, das in Form eines V-Modells (Abb. 1) die Phasen Konzeption und Auswahl, Implementierung sowie Qualifizierung (Validierung) gliedert. Die Konzeptionsphase umfasst zunächst die hersteller-neutrale Erstellung eines Lastenhefts, das die Anforderungen der Anwender fixiert. Nach der Auswahl des LIMS-Anbieters, werden die Funktionen gemeinsam in einem Pflichtenheft konkretisiert und danach in softwarenahe Designvorgaben umgesetzt. Mit diesem Vorgehen ist eine wohl dokumentierte Grundlage geschaffen, die eine Umsetzung der Anforderungen in ein lauffähiges, an den tatsächlichen Bedarf angepasstes LIMS ermöglicht. Zur Absicherung und Überprüfung, dass das System auch die geforderten Funktionen korrekt und wie erwartet ausführt, ist ein Qualifizierungsprozess vorzusehen. Nach Planung der einzelnen Validierungsschritte, die auf Grundlage

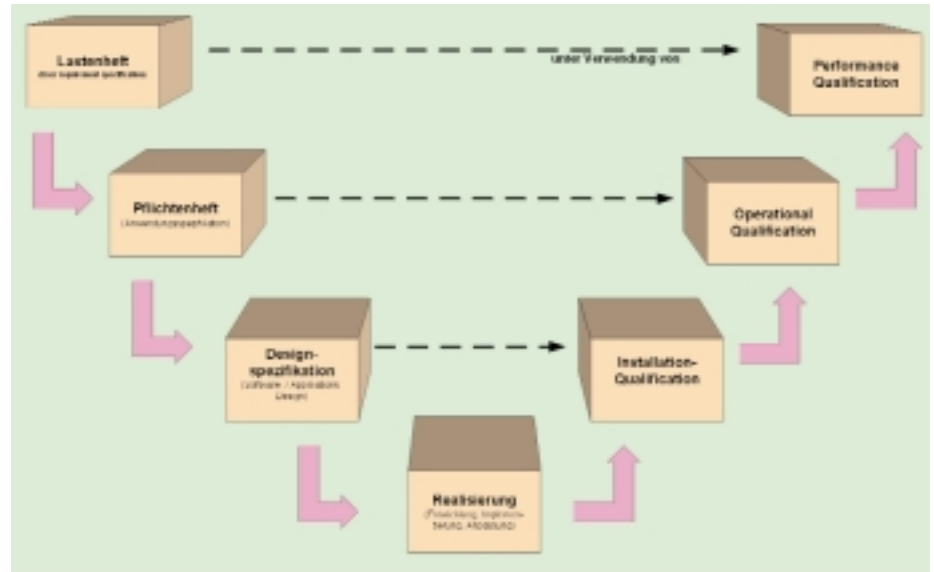


Abb. 1: V-Modell zur LIMS-Einführung und Validierung

der konzeptionellen Vorarbeiten und zusätzlich erstellter Testpläne erfolgt, wird die korrekte Installation und der reguläre Betrieb der LIMS-Grundfunktionen überprüft. Abschließend ist ein anwendungsnaher Funktionstest durchzuführen (performance qualification), der die gesamte Bandbreite des Einsatzspektrums abdeckt. Dieser recht aufwendige Auswahl- und Einführungsprozess sowie

die Systemvalidierung wird häufig im Team mit externen Spezialisten, z.B. Consultants oder dem LIMS-Hersteller durchgeführt und dient der bestmöglichen Absicherung für einen fehlerfreien Betrieb der LIMS-Applikation. Erst nach erfolgreichem Abschluss dieser Schritte ist das LIMS einsatzfähig.

Die Regulierungsbehörden überprüfen in regelmäßigen Unternehmens-Audits die Konformität mit den Vorgaben, wodurch erreicht werden soll, dass etablierte Verfahrensweisen – unabhängig ob manuell oder EDV-gestützt – keine negativen Auswirkungen auf die Produktqualität eines Pharmazeutikas haben. Dabei wird auch darauf geachtet, dass Veränderungen am etablierten und validierten LIMS z.B. zum Zwecke der funktionalen Erweiterung oder auch nur zur Fehlerbehebung mit gleicher Sorgfalt und nach den gleichen Regeln erfolgen. Dies bedeutet, dass ein sogenanntes Change Control Verfahren etabliert sein muss, welches Veränderungen und auch eine teilweise Re-Validierung der Software dokumentiert.

### LIMS Einsatz und Konformität

Der Nutzen eines LIMS-Systems ist gerade für das pharmazeutische Labor mit seinen hohen Anforderungen an eine lückenlose Dokumentation der Proben- und Analysendaten unbestritten. Neben der Unterstützung beim Probenmanagement und der internen Arbeitsorganisation, bieten sich Vorteile bei der dokumentierten Freigabe von Chargenergebnissen und der Generierung von Analysenzertifikaten, die oft in unterschiedlichsten Layouts und mehreren Sprachen erstellt werden müssen. Darüber hinaus ist gerade in modernen

Tab. 1: Konformitätsrelevante LIMS-Funktionen

Modul	Funktionalität
Benutzerverwaltung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etabliertes Berechtigungskonzept</li> <li>Protokollierung der Zugriffsversuche</li> <li>Sperrung nach X Fehlversuchen und Meldung</li> <li>Automatisches Log-out bei Inaktivität</li> <li>Ablauf des Passworts und Neuvergabe</li> <li>Benutzername und Vorname unveränderbar</li> <li>Sichere und eindeutige Kennung bzw. Passwort</li> <li>Absicherung der Möglichkeiten des Administrators</li> </ul>
Audit Trail	<ul style="list-style-type: none"> <li>umfassende Protokollierung von Datenänderungen</li> <li>Änderungen mit Vermerk zu Zeit, Benutzer, (ggf. Grund)</li> <li>Angabe der korrekten lokalen Zeit (Atomuhr)</li> <li>Datenzustand vor und nach Änderung nachvollziehbar</li> <li>Rekonstruktionsmöglichkeit aus Datenänderungen</li> <li>Feste Verknüpfung von Original- und Audit-Daten</li> <li>Identische Speicherdauer für Audit- und Originaldaten</li> <li>Keine Änderungsmöglichkeit an Audit-Einträgen</li> </ul>
Workflow	<ul style="list-style-type: none"> <li>Statusverwaltung für Datensätze</li> <li>Statusabhängige Einschränkung der Funktionen</li> <li>Steuerung möglicher Folgeaktionen abh. vom Status</li> </ul>
Ausgabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Möglichkeit zur exakten Ausgabe gespeicherter Daten</li> <li>Ausgabe muss in lesbarer Form erfolgen</li> </ul>
Elektronische Unterschrift (ES)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eindeutigkeit der ES in Bezug auf eine Person</li> <li>Fixierung der ES an den Datensatz</li> <li>Zwang zu 2 Komponenten (z.B. Kennung &amp; Passwort)</li> <li>Initiale ES mit beiden Komponenten (z.B. bei Log-in)</li> <li>Folgeaktivitäten nur mit 1 ES-Komponente (Eingaben)</li> <li>Fälschungssicherung bei biometrischen Signaturen</li> <li>Eindeutige Zuordnung der ES zu den Daten</li> <li>Klarheit, auf was sich die ES bezieht (z.B. Inhalt)</li> <li>ES muss als Vorname / Nachname angezeigt werden</li> </ul>

Pharmaunternehmen der integrative Einsatz von EDV-Systemen sehr weit fortgeschritten. Ein LIMS muss als zentrales Qualitätskontrollsystem im engen Verbund mit Warenwirtschafts-, Planungs- und Produktionssteuerungssystemen arbeiten. Trotz dieser weitgehenden Anforderungen an Kommunikation und Integration muss das LIMS einen hohen Sicherheitsstandard in Bezug auf die verarbeiteten Daten haben und konform zu den Regelwerken, wie GMP/GLP oder 21 CFR 11 betrieben werden. Die Vielfalt der LIMS-Systeme am Markt suggeriert, dass es problemlos sein müsste, eine adäquate Lösung für das Pharmalabor zu finden [4]. Und tatsächlich finden sich eine ganze Reihe verschiedener Hersteller, deren System in einem Pharmaunternehmen eingesetzt wird. Die notwendige Funktionalität, um ein LIMS im geregelten Bereich behördenkonform zu betreiben, ist in vielen Applikationen integriert oder wird durch organisatorische Regeln bzw. zusätzliche Papierdokumentation abgesichert. Bedingt durch die immer stärkere Verbreitung von EDV-Systemen im Pharmabereich, haben die Behörden die Anforderungen an sichere Datenspeicherung und Handhabung der Systeme verschärft. Im Jahre 1997 wurde von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) das Regelwerk 21 CFR 11 herausgegeben, das für Firmen, die Pharmazeutika in den USA vermarkten wollen, anzuwenden ist. Diese Richtlinie wird sich sicher auch im europäischen Raum etablieren. Mit der 21CFR11 ergeben sich weitgehende Anforderungen in Bezug auf die elektronische Speicherung von Daten bis hin zur Nutzung von elektronischen Unterschriften. Sie regelt, unter welchen Voraussetzungen elektronische Daten bzw. Unterschriften in gleicher Weise als vertrauenswürdig und zuverlässig angesehen werden, als wenn diese auf Papier vorliegen würden. Damit ist der Weg für eine Reduzierung der Papierdokumentation geebnet. Die Anwendung der Richtlinie ist nicht nur auf LIMS beschränkt, sondern bezieht sich auf jedes System, das elektronische Aufzeichnungen enthält. Dabei wurden unter anderem folgende Definitionen getroffen:

- Die Regelungen sind bevorzugt anwendbar auf „geschlossene“ Systeme, d.h. solche EDV-Systeme, deren Zugang durch Personen kontrolliert werden, die auch für den Inhalt der elektronischen Aufzeichnungen verantwortlich sind. Bei offenen Systemen, die z.B. von extern über Internet zugänglich sind, müssen weitere Sicherheitsmaßnahmen etabliert werden.

- Elektronische Aufzeichnungen sind jede Kombination aus Text, Graphik, Daten, Audio- oder Bildinformation wie auch andere Repräsentationen von Informationen in digitaler Form, die unter Nutzung eines EDV-Systems erstellt, modifiziert, gepflegt, archiviert, abgerufen oder verteilt werden.

Die Frage, ob ein System unter die Regeln der 21 CFR 11 fällt, wird gerade unter dem Aspekt der Möglichkeit eines parallel betriebenen Papiersystems häufig diskutiert. Folgende Punkte sollen bei einer Positionierung helfen:

- „Electronic records“ ist anzuwenden, wenn das System herangezogen wird, um qualitätsrelevante Entscheidungen zu treffen oder beispielsweise ad-hoc Abfragen bzw. Auskünfte im Rahmen einer Inspektion zu generieren.
- „Electronic signature“ ist anzuwenden, wenn elektronische Daten so relevant sind, dass sie im Falle eines Papierausdrucks eine Unterschrift erfordern würden (z.B. Freigabedokument, double-check eines Datenreviews durch eine zweite Person, Laborant der seine Prüfungsergebnisse abzeichnet).

Durch dieses relativ neue Regelwerk stehen die meisten LIMS-Systeme vor der Herausforderung, sich mit neuesten technischen Entwicklungen auseinander zu setzen und die benötigte Funktionalität auf hohem technischen und ergonomischen Niveau bereitzustellen. Dies gilt insbesondere, da jedes installierte LIMS diesen Anforderungen gerecht werden muss. In Tab. 1 sind beispielhaft einige Randbedingungen und wesentliche Funktionen für einen 21 CFR 11 - konformen Betrieb aufgeführt, die zu erfüllen sind. Daneben gibt es weitere Anforderungen, z.B. dass das LIMS validiert sein muss, dass die Möglichkeit besteht, Auditoren einen Zugriff auf das System einzurichten oder dass Verantwortlichkeiten für Personen schriftlich geregelt sind, die elektronische Unterschriften leisten dürfen. Gerade der Bereich der elektronischen Unterschrift ist stark in Bewegung [3]. Während bei geschlossenen Systemen ein sicher implementiertes Verfahren über Benutzererkennung und Passwort akzeptabel ist, steigen die Anforderungen, wenn Daten als elektronisches Dokument transportiert oder Informationen in einem offenen System verwaltet werden müssen. Dokumente, wie z.B. ein Zertifikat, das aus der LIMS-Datenbank heraus erzeugt wird, können in spezielle Formate wie „PDF“ überführt und mit Hilfe von Zusatzsoftware oder biometrischen Verfahren signiert werden. Auf diese Weise lässt sich auch nach dem Transport des elektronischen Dokuments die Unversehrtheit überprüfen. Bei offe-

nen Systemen sind zusätzlich digitale Signaturen einzusetzen, die von öffentlich beauftragten Zertifizierungsstellen beglaubigt sind. Darüber hinaus müssen die Daten über kryptographische Verfahren verschlüsselt werden.

## Fazit

Der Betrieb eines LIMS in Konformität mit den geltenden Regelwerken ist durchaus möglich, erfordert jedoch einen nicht unerheblichen Aufwand, sowohl in der Auswahl und Einführungsphase, wie auch im regulären Einsatz. Neben der Validierung des Systems, stellt die korrekte Umsetzung der 21 CFR 11 - Richtlinie sicher die wesentliche Herausforderung an das pharmazeutische Labor dar. Zwar ist es möglich, durch hybride Systeme, d.h. die Kombination eines LIMS mit zusätzlichen, aufwendigen papier-basierenden Verfahren eine weitgehende Konformität zu erreichen. Allerdings gibt es Anzeichen, dass die FDA solche zweigleisige Verfahrensweisen ungern sieht und daher besonders kritisch prüft. Daher sollte die neue Richtlinie als Chance gesehen werden, sich dem papierlosen Labor anzunähern.

## Literatur

- [1] FDA, Federal Register, 21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures, Final Rule; Rev. 1. April 2001 ([www.access.gpo.gov/nara/cfr/](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/))
- [2] GAMP 3, Good Automated Manufacturing Practice for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture ([www.gamp.org](http://www.gamp.org))
- [3] Gesetz zur digitalen Signatur (Bundesregierung) Gesetz vom 16.05.2001; Bundesgesetzblatt Teil I 2001, Nr. 22, S. 876
- [4] Jonak, R.: Marktüberblick LIMS, CHEManager 6+7, (1999)

## Der Autor

Dipl.-Ing. Rainer Jonak  
Studium zum Dipl.-Ing. Chemie an der FH Aachen/Jülich, anschließend 5 Jahre biomolekulare Forschung an der Universität Heidelberg; 1980-1993 in Entwicklungs-, Consulting- und Management-Positionen beim LIMS-Hersteller Friedrich&Co., davon 3 Jahre in den USA. Seit 1993 geschäftsführender Gesellschafter der unabhängigen Unternehmensberatung Imcor GmbH mit Schwerpunkt LIMS und EDV.

Imcor GmbH  
Informationsmanagement und Consulting  
Turnackerstraße 62/1  
70794 Filderstadt  
Fax: 0711 / 7089-004  
info@imcor.de  
www.imcor.de